

MORPHOLOGIE UND HISTOCHEMIE  
DER „ÜBERGANGSMUKOSA“ BEI  
OLIGOTUBULÄREN ADENOMEN  
DES KOLON UND BEI KLEINEN  
ADENOMEN BEI POLYPOSIS COLI

Georg Schmidbauer

Diss.  
München  
1905





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554812\\_0032](https://archive.org/details/IA41554812_0032)



Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses  
Landshut

Direktor: Prof.Dr.K.L.Heilmann

MORPHOLOGIE UND HISTOCHEMIE DER "ÜBERGANGSMUKOSA" BEI  
OLIGOTUBULÄREN ADENOMEN DES KOLON UND BEI KLEINEN  
ADENOMEN BEI POLYPOSIS COLI

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Georg S c h m i d b a u e r

aus  
Landshut

Jahr  
1984

Mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. K.L.Heilmann  
Mitberichterstatter: Prof.Dr. M.Eder  
Dekan: Prof.Dr. W.Spann  
Tag der mündlichen Prüfung: 17.1.1985

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof.Dr.K.L.Heilmann für seine ausgezeichnete fachliche Unterweisung, und nicht zuletzt für seine menschliche Zuwendung, die er mir während der gesamten Ausarbeitungszeit entgegengebracht hat, bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr.P.Neumann, der mir insbesondere bei statistischen Fragen hilfreich zur Seite stand und bei den Mitarbeitern des histologischen Labors, die mir die histologischen Schnitte angefertigt haben.

Landshut, Januar 1984



## GLIEDERUNG

1. EINFÜHRUNG
  - 1.1.1. Mucinhistochemie des gesunden Kolons
  - 1.1.2. Mucinhistochemie der Übergangsmukosa von Karzinomen und großen Adenomen
  - 1.2.1. Spezifität der Übergangsmukosa
  - 1.2.2. Immunhistochemie der Übergangsmukosa
  - 1.3. Morphogenese der Kolonkarzinome und der Adenome
  - 1.4. Ziel der Untersuchungen
2. MATERIALIEN UND METHODEN
3. ERGEBNISSE
  - 3.1. Normale Mukosa
  - 3.2. Übergangsmukosa bei Oligotubulären Adenomen (OTA) und kleinen Adenomen bei Polyposis coli (P.C.)
    - 3.2.1. Übergangsmukosa bei OTA (Gruppe 1)
    - 3.2.2. Übergangsmukosa bei kleinen Adenomen bei P.C. (Gruppe 2)
  - 3.3. Adenomkrypten
    - 3.3.1. Adenomkrypten von OTA
    - 3.3.2. Adenomkrypten von kleinen Adenomen bei P.C.
  - 3.4. Nachweis von Carcinoembryonalem Antigen (CEA)
  - 3.5. Statistische Auswertung der Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten und der Lokalisation der Adenome
4. DISKUSSION
  - 4.1. Morphologie und Histochemie der Übergangsmukosa
  - 4.2. Immunhistochemie der Übergangsmukosa
  - 4.3. Zellkinetik und Veränderungen der Schleimproduktion in der Übergangsmukosa
  - 4.4. Status der Übergangsmukosa in der Karzinogenese
  - 4.5. Zusammenfassende Diskussion
5. ZUSAMMENFASSUNG
6. LITERATUR
7. ANHANG



## 1. EINFÜHRUNG

Histochemische und immunhistochemische Reaktionen könnten in näherer Zukunft bei der Erkennung von Frühformen maligner Neoplasien, bei der Beurteilung ihres malignen Potentials und ihrer Prognose eine erhebliche Rolle spielen. Sie können daher auch für den Kliniker von großer Bedeutung in Hinblick auf Diagnose und Therapie sein.

### 1.1 Mucin histochemie des gesunden Kolons;

Eine der histochemischen Reaktionen, bei der dies diskutiert wird, ist die HID-AB Färbung (high iron diamine-alcian blue stain) nach Spicer (45). Die von den Becherzellen in den Kolonkrypten produzierten Mucine, die sulphatisierte Gruppen enthalten, ergeben dabei mit den Diaminen eine braunschwarze Färbung, während die Sialomucine mit dem Alcianblau reagieren und sich blau anfärben. Oft findet man in der normalen Mukosa beide Arten dieser sauren Mucine in einer Zelle (15). Im gesunden Kolon wird von den Becherzellen weit mehr Sulphomucin als Sialomucin produziert. Die meisten sialomucinproduzierenden Zellen befinden sich im rechten Kolon im unteren Bereich der Krypte, während sie sich im linken Kolon mehr im oberen Bereich der Krypte befinden (15,40). Die "high iron diamine" Färbung, gefolgt von der Alcianblaufärbung bei einem pH von 2,5 erwies sich in unserem Labor als verlässliche Methode, in einem Präparat gleichzeitig Sialomucine und Sulphomucine anzufärben.

### 1.2 Mucin histochemie der Übergangsmukosa von Karzinomen und großen Adenomen;

In der Mukosa in der Umgebung von Karzinomen und großen Adenomen wurde eine erhöhte Anzahl sialomucinproduzierender Becherzellen und eine Vergrößerung einzelner Zellen und Krypten beobachtet (12,13,14). Diese charakteristischen Veränderungen, die von Filipe als "Übergangsmukosa" bezeichnet wurden, wurden als spezifischer Prozeß interpretiert, der Karzinomen und großen Adenomen

vorausgeht.

Mughal (33), Taki (47) und Heilmann (24) sehen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der erhöhten Anzahl sialomucinproduzierender Becherzellen und der Spezifität dieser Erscheinung. Saffos (39) hält diese Veränderung lediglich möglicherweise für eine spezifische Reaktion. Shamsuddin (41,42,43) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Er stellt bei der Übergangsmukosa von Karzinomen folgende Veränderungen fest; 1) Kryptendilatation; 2) Erhöhte Anzahl von Zellen in der Krypte mit erniedrigtem Reifegrad der Becherzellen; 3) Atypien mit zellulärer und nukleärer Stratifikation; 4) Quantitative und qualitative Veränderungen der Schleimproduktion im Sinne einer erhöhten Sialomucinproduktion. Auch Shamsuddin betrachtet dies als primäre spezifische praeneoplastische Reaktion. Als biochemische Grundlage für die Veränderung in der Schleimproduktion wird eine reduzierte O-Azethylierung bei den Sialomucinen aufgrund einer Änderung oder Wirkungseinschränkung der O-azethylierenden Enzyme angesehen (Filipe 14, Culling 5). Shamsuddin demonstrierte eine Änderung der lysosomalen Aktivitäten (41,42).

## 2.1 Spezifität der Übergangsmukosa;

Die Spezifität dieser charakteristischen Veränderungen bei der Übergangsmukosa wurde von mehreren Autoren bezweifelt. Franzin (16,17,18,19), Isaacson (26) und Listinski (30) beschrieben einen erhöhten Sialomucingehalt auch in der Umgebung folgender Veränderungen: Melanom des Anus, Lipom, Leiomyosarkom metastatisches Prostatakarzinom, metastatisches Melanom, Kolondivertikulose (38), Kolostomiumukosa, solitäres Ulkus, Endometriose, juvenile und entzündliche Polypen (19).

Sie kamen daher zu dem Schluß, daß es sich um eine unspezifische Reaktion (30), bzw. um eine sekundäre Reaktion auf den Schleimhautprolaps (26) handeln muß. Franzin (16) betrachtet es als eine übersteigerte Regenerationsreaktion,

die durch lokale Ischämie oder Entzündungsreaktionen hervorgerufen wird. Er beschreibt auch eine als "transitional polyp" bezeichnete metaplastische Veränderung der Rektumschleimhaut, in der ausschließlich sialomucin-produzierende Becherzellen vorkommen. Er nimmt an, daß es sich dabei um ein Reservoir von hyperplastischen Polypen und von Adenomen handelt, deren weitere Entwicklung von verschiedenen Umwelteinflüssen abhängt. In seiner neuesten Arbeit beschreibt Franzin (18) die Übergangsmukosa immer noch als sekundäres regeneratives Phänomen. Er räumt jedoch ein, daß über längere Zeit bestehende Übergangsmukosa unter dem Einfluß von genetischen und umweltbedingten Faktoren dysplastisch werden könnte. Bei der Untersuchung verschiedener histologischer Veränderungen der Magen- und Kolonschleimhaut konnte Grigioni (21) keinen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Sialomucinproduktion (bzw. der Übergangsmukosa) und der praemalignen bzw. frühmalignen Eigenschaft dieser Veränderung finden.

## 2.2 Immunhistochemie der Übergangsmukosa;

In der Literatur finden sich jedoch noch viele Arbeiten, die direkt oder indirekt auf die Spezifität der Übergangsmukosa hinweisen könnten.

Esterly und Spicer (10) konnten einen ähnlichen Übergang der Schleimproduktion von Sulphomucin auf Sialomucin und auch dessen Spezifität für maligne Veränderungen in der menschlichen Gallenblase nachweisen. Die Untersuchung mittels einer Lectin-Bindungsreaktion von Boland et al (3) unterstützen auch indirekt die These, daß es sich bei der Übergangsmukosa um eine Mukosaveränderung mit einem nachweisbaren malignen Potential handelt. Sie zeigten mittels einer Lectin-Bindungsreaktion, daß sowohl Karzinome als auch die umgebende Mukosa ein

Erdnuß-Agglutinin (FITC-PNA) bindet, das spezifisch maligne entartete Kolonmukosa anfärbt. Auch in größeren tubulären und villösen Adenomen fanden sich Herde, die das FITC-PNA banden. Auf die umgebende Mukosa dieser Adenome wird nicht eingegangen.

Die qualitativ und quantitativ veränderte Schleimssekretion bei den von Filipe (6,12,13,14,33), Trump (43), O'Brien (36) untersuchten Geweben und bei den von uns untersuchten OTA und Adenomen bei P.C. entspricht der Schleimssekretion im menschlichen fetalen Kolon (28). Balacz et al (2) fanden außerdem bei der Untersuchung der Ultrastruktur der Übergangsmukosa in der Umgebung von Karzinomen Myofibroblasten, die embryonale Kollagenfasern in typischer Anordnung produzierten. Ein weiteres fetales Merkmal von Adenokarzinomen und hyperplastischen Polypen fanden Cooper et al (4) im distalen Kolon. Sie beschrieben das Vorhandensein von ABO-Blutgruppenaktivitäten in diesen Veränderungen, die in der normalen Schleimhaut nicht beobachtet werden können, dafür aber im fetalen Kolon. Auch das Carcinoembryonale-Antigen (CEA) ist ein Antigen, das normalerweise nur in einem frühen Entwicklungsstadium in fetalen Organen auftritt, nach der Geburt jedoch nur noch in Spuren im Serum oder im Gewebe gefunden werden kann. Es kann in Adenomen und teilweise auch in der Übergangsmukosa vermehrt nachgewiesen werden (36). Dies dürfte auf eine gewisse Unreife der Übergangsmukosa hinweisen.

Martin et al (31) sprechen in diesem Zusammenhang von einer "derepressiven Dedifferenzierung". Ihrer Meinung nach kommt es bei der Genese bestimmter Karzinomtypen des Gastro-Intestinaltrakts zu einer Regression der Epithelien zu einem primitiveren, einem fetalen Stadium. Dies geht mit einem Verlust von repressiven Faktoren einher, der zusammen mit dem Erwerb der fetalen Eigenschaften ein Merkmal der derepressiven Dedifferenzierung ist.

Bei Patienten mit Kolonkarzinomen wird die Bestimmung von CEA im Serum heute schon zur Verlaufskontrolle von Patienten mit Kolonkarzinomen verwendet. Ebenso könnte vielleicht der Nachweis von CEA in Gewebeschnitten mit der PAP-Methode (36,49) zur Früherkennung von maligne entarteten Zellverbänden beitragen. O'Brien et al (36) kamen zwar bei der Untersuchung von neoplastischen Veränderungen des Kolon zu dem Schluß, daß der Nachweis von CEA durchaus mit der Malignität der Zellen korreliert. Dieser Nachweis allein ist aber noch kein verlässliches diagnostisches Kriterium. Für uns stellte sich die Frage, ob bei den von uns untersuchten Adenomtypen möglicherweise eine Korrelation des Sialomucingehalts der Krypten zum Vorhandensein von CEA besteht.

3. Morphogenese der Kolonkarzinome und der Adenome; Wiebecke et al (52,53) zeigten bei der Untersuchung der Zellkinetik, daß bei der Entstehung von tubulären und villösen Adenomen erst eine Dedifferenzierung der Mukosazellen, dann eine Ausweitung der Proliferationszone auf die ganze Schleimhaut und eine Verlagerung der Hauptproliferationszone in obere Kryptenabschnitte stattfindet. Außerdem beobachtete er in einem späteren Stadium verzweigte und geschlängelte Krypten. Deschner (7) zeigte, daß die Zellproliferationskinetik in nicht adenomatöser, normal erscheinender Mukosa von Patienten mit solitären Adenomen und in der Mukosa in der Umgebung von Adenomen nicht der Norm gesunder Individuen entspricht. Ähnliche Ergebnisse erhielt Deschner (8) in der morphologisch unauffälligen Mukosa von Patienten mit P.C.. Diese Proliferationsfähigkeit der morphologisch unauffälligen Schleimhaut ähnelt derjenigen in den Krypten von Adenomen, die als Vorläufer von Kolonkarzinomen betrachtet werden.

In diesem Zusammenhang ist auch der Modus der Karzinogenese

im menschlichen Kolon von Bedeutung: Shamsuddin et al (41,42,43) nehmen im Kolon ascendens als vorherrschenden Modus der Karzinogenese eine "maligne" Adenom-Karzinom-Sequenz an. Sie beschrieben dabei erhöhte Sialomucinspiegel in der Umgebung des "malignen" Adenoms. Im Kolon descendens und im Sigma herrscht dagegen ihrer Meinung nach eine de novo Karzinogenese vor. Sie beschrieben aber auch in diesen Kolonabschnitten Schleimhautareale in der näheren und fernerer Umgebung der Karzinome, die einen erhöhten Anteil sialomucinproduzierender Becherzellen aufweisen. Shamsuddin et al (41) kamen zu diesem Schluß aufgrund einer Arbeit, bei der sie in vivo mit Azoxymethan (AOM) Kolonkarzinome induzierten, aber keine polypoiden Läsionen im Sinne von tubulären, tubulovillosen und villösen Adenomen nachweisen konnten. Dies liegt möglicherweise daran, daß der Zeitpunkt der histologischen Untersuchung relativ spät gelegen war und die Dosis des applizierten Karzinogens dabei bereits zu hoch war. Auch kann es sein, daß AOM in dieser Versuchsanordnung spezifischerweise ausschließlich Karzinome nach dem Modus der de novo Karzinogenese induziert. Bei den zum frühesten Zeitpunkt (4 Wochen nach der 4. Injektion von AOM, die in wöchentlichen Abständen stattfand) untersuchten Geweben zeigten sich dilatierte und leicht geschlängelte Krypten, die man unserer Meinung nach vom morphologischen Aspekt her durchaus als monotubuläre Adenome bezeichnen konnte. In den veränderten Krypten befanden sich aber vorherrschend sulphomucinproduzierende Becherzellen und nur spurenweise Sialomucine. Das hier gesagte gilt auch möglicherweise für die in vitro Studie der Karzinogenese mit 344 Fisher Ratten von Shamsuddin (42), bei der er in Zellkulturen mit N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) Karzinome induzierte, und dabei ebenfalls keine Adenome finden konnte. Narasimha et al (35), Toth (48) beschrieben

nach der chemischen Induktion von Tumoren sowohl Adenome als auch Adenokarzinome und stellten die Behauptung auf, daß im Tierversuch eine benignes Adenom-Karzinom Sequenz als Modus der Karzinogenese nachzuweisen ist. Auch Bökelmann (1), Lane et al (27), Muto et al (34) und Winkler (54) vertreten diese Meinung.

#### 4. Ziel der Untersuchungen;

Ziel dieser Arbeit ist es, durch die morphologische und histochemische Untersuchung der Übergangsmukosa von OTA und kleinen Adenomen bei P.C., Hinweise auf die mögliche Spezifität der Übergangsmukosa zu erhalten.

## 2. MATERIALIEN UND METHODEN

Es wurden alle in den Jahren Januar 1979 bis März 1982 an unserem Institut untersuchten kolorektalen Läsionen - hyperplastische Polypen, Adenome, Karzinome - statistisch ausgewertet. Es handelt sich dabei um 703 Fälle, einschließlich der 72 von uns histologisch und histochemisch untersuchten oligotubulären Adenome. Dabei wurde bei der statistischen Auswertung insbesondere Geschlecht, Alter, Lokalisation und Art der Neoplasie - hyperplastischer Polyp, tubuläres Adenom, tubulovillöses Adenom, Karzinom - berücksichtigt. Ebenso wurde zusätzlich bei den Adenomen nach 1) großen Adenomen, 2) kleinen Adenomen, 3) Anteilen eines Adenoms, 4) Adenomen mit schwerer zellulärer Atypie und 5) bei den tubulären Adenomen noch nach oligotubulären Adenomen und sonstigen Adenomen unterschieden.

Es wurden folgende Werte berechnet: Der Altersdurchschnitt aller Patienten, das Verhältnis der Geschlechter, der Altersdurchschnitt für Männer und Frauen, der Altersdurchschnitt für Männer und Frauen aufgeteilt nach Einzel- und Mehrfachbefunden und der Gesamtersdurchschnitt aufgeteilt nach Einzel- und Mehrfachbefunden. Außerdem wurde noch jeweils nach oligotubulären Adenomen und sonstigen Adenomen unterteilt.

Unsere Absicht war es, die von verschiedenen Autoren erstellten, nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Adenomtypen aufgeschlüsselten Statistiken in unserem Patientengut bestätigt zu sehen.

Wir bezeichnen Kolonadenome als "Oligotubuläre Adenome" (OTA), falls sie die folgenden charakteristischen Veränderungen zeigen:

- morphologisch flache ungestielte Schleimhautvorwölbung
- Anzahl der Adenomkrypten geringer als 20
- Dysplasie

Als Gruppe 1 untersuchten wir 72 Biopsien von OTA, die rektoskopisch, rektosigmoidoskopisch oder koloskopisch gewonnen wurden. 54% (n=39) der Patienten waren männlich mit einem Durchschnittsalter von 58.5 Jahren; 46% (n=33) waren weiblich mit einem Durchschnittsalter von 60.5 Jahren. Die durchschnittliche Anzahl der Krypten betrug bei den Männern 11.2, bei den Frauen 10.6. Der Gesamtdurchschnitt war 10.9 (siehe Tab. 1).

Gruppe 2 umfaßt 33 kleine Adenome, die in 24 "swiss rolls" (siehe Abb. 9) enthalten waren. Es handelt sich dabei um das mittels swiss rolls aufgearbeitete Kolektomiepräparat einer an P.C. erkrankten 34-jährigen Patientin. Zusätzlich wurden noch einige Gewebeschnitte mit horizontaler Schnittführung durch makroskopisch unauffällige Schleimhaut hergestellt.

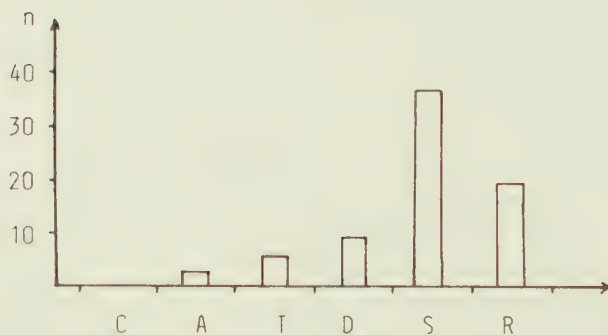
Gruppe 3, die Kontrollgruppe, besteht aus koloskopisch gewonnenen Biopsien von 10 Patienten. Die Biopsien stammen aus jeweils allen Darmabschnitten. Bei der histologischen Untersuchung hatten sich keine Anhaltspunkte für eine pathologische Erkrankung ergeben. Die Kolonmukosa war in allen Darmabschnitten morphologisch, histologisch und histochemisch unauffällig. Die Kontrollgruppe wurde so zusammengesetzt, daß die Alters- und Geschlechtsverteilung annähernd dem untersuchten Patientenkollektiv entsprach.

Alle Gewebeproben wurden in 4% Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und 2-5µm dick geschnitten. Sie wurden sowohl nach H&E und HID-AB gefärbt. Die HID-AB Färbung basiert in der Hauptsache auf die Reaktion zwischen Diaminisomeren und Aldehydgruppen, die bei der Reaktion mit Periodatgruppen gebildet wurden (15). Die Lösung für die HID-Färbung besteht aus 120mg N,N Dimethyl-meta-Phenylendiamin und 20mg N,N Dimethyl-para-Phenylendiamin, die in 50ccm A.dest. gelöst wurden. Um die Reaktion zu beschleunigen, werden 1,4ccm 10% Eisen-(3)-chlorid als

Tab.1: Oligotubuläre Adenome

|   | n  | %   | Alter        | Kryptenanzahl |
|---|----|-----|--------------|---------------|
|   | 72 | 100 | 59.4 (26-83) | 10.9 (3-20)   |
| m | 39 | 54  | 58.5 (26-75) | 11.2 (3-20)   |
| w | 33 | 46  | 60.5 (31-83) | 10.6 (3-20)   |

Tab. 2: Lokalisation der OTA in den verschiedenen Kolonabschnitten



C: Zöekum, A: Kolon ascendens, T: Kolon transversum,  
D: Kolon descendens, S: Sigma, R: Rektum;  
n: Anzahl der Fälle;

Oxidationsmittel zugegeben. Eisen-(3)-chlorid senkt auch den pH-Wert der Lösung und verhindert somit die Ionisierung von Karboxylgruppen, die mit dem positiv geladenen Diamin-Komplex reagieren könnten (Sorvari 44). Die Alcianblau-Lösung besteht aus 1% Alcianblau 8GS mit 3% Essigsäure. Diese Lösung sollte auf pH 2,5 eingestellt sein. Die Präparate werden über Nacht in der HID-Lösung belassen, dann gut mit A.dest. gespült und 5 min. in die Alcianblau-Lösung gelegt. Danach wird das Präparat wiederum gut gespült und eingebettet.. Kryptenhöhe, Kryptendurchmesser und Zellhöhe wurden mittels eines "skalierten" Okulars vermessen.

Das Verteilungsmuster der sialomucinproduzierenden Becherzellen wurde folgendermaßen bestimmt: Die Krypte wurde gedrittelt, wobei das untere Drittel die Ziffer 10 erhielt, das mittlere die Ziffer 20, das obere die Ziffer 30.

Es wurde dann dasjenige Kryptendrittel festgestellt, in dem sich die meisten sialomucinproduzierenden Becherzellen befanden. Der Anteil der sialomucinproduzierenden Becherzellen in diesem Kryptendrittel wurde folgendermaßen dokumentiert: 0-25% sialomucinproduzierender Becherzellen entspricht 1; 25-50% = 2; 50-75% = 3; 75-100% = 4. (Alle in dieser Arbeit angegebenen Werte für die Sialomucinproduktion bzw. für den Anteil sialomucinproduzierender Becherzellen wurden auf diese Weise berechnet.) Es wurden jeweils 5 Krypten zu beiden Seiten des Adenoms auf diese Weise untersucht. Die Adenome aller 3 Gruppen wurden nach demselben Schema ausgewertet. Dazu wurde ein Untersuchungsbogen benutzt (siehe Anhang).

Zusätzlich wurde bei 15 OTA und bei 5 Schnitten von Adenomen bei P.C. der Nachweis von CEA mit der PAP-Methode (36,49) durchgeführt. Als Kontrolle diente dabei das Präparat eines Kolonkarzinoms.

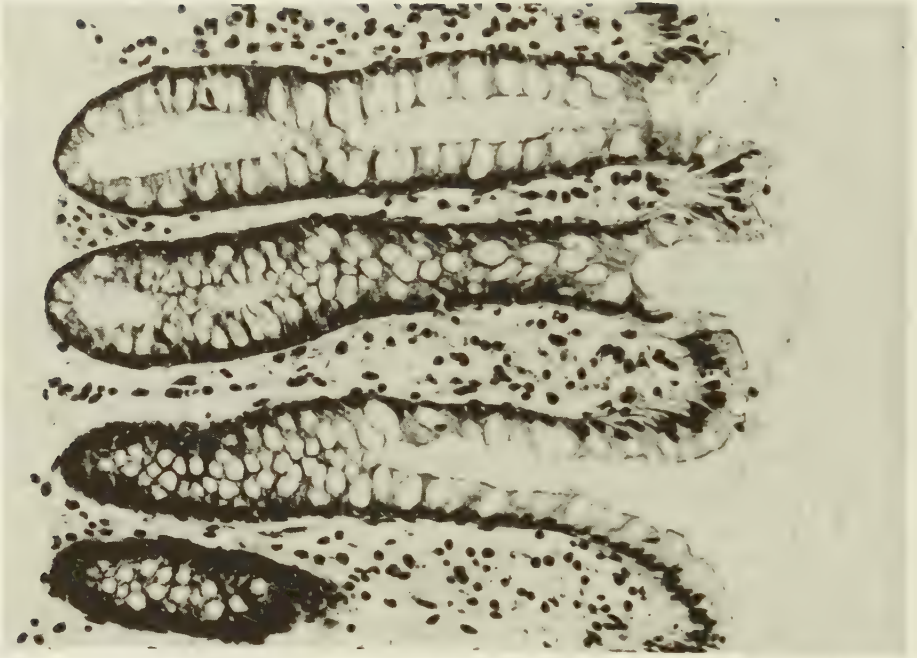


Abb. 1: Normale Mukosa: gerade und parallel angeordnete Krypten; H&E, 1875x

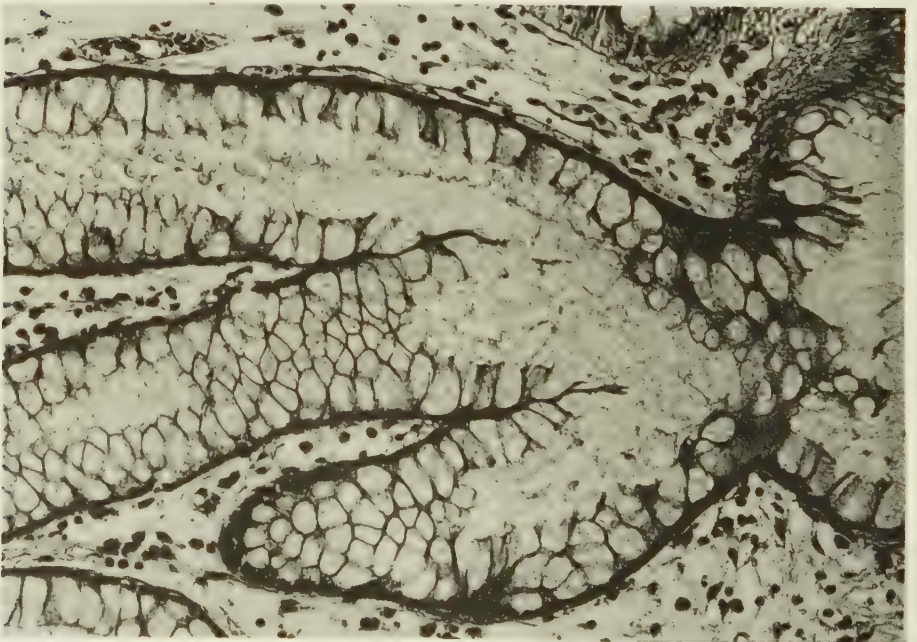


Abb. 2: Übergangsmukosa bei OTA: vergrößerte und verzweigte Krypten; H&E, 1875x

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Normale Mukosa;

Bei der Kontrollgruppe (Gruppe 3) kommen wir bei der morphologischen und histochemischen Untersuchung in der morphologisch unauffälligen Kolonmukosa zu folgenden Ergebnissen:

In der Übersicht zeigt die normale Mukosa einheitliche, zylinderförmige Drüsenschläuche, die parallel angeordnet sind. Die Krypten sind weder verzweigt noch dilatiert. Eine leichte Schlängelung der Krypten kann öfters beobachtet werden. Die Becherzellen in den Krypten produzieren saure Mukopolysaccharide - in der Hauptsache Sulphomucin. Die durchschnittliche Kryptenhöhe beträgt 0.450mm, der durchschnittliche Kryptendurchmesser 0.060mm und die durchschnittliche Zellhöhe 0.030mm. Der Anteil sialomucin-produzierender Becherzellen in den verschiedenen Darmabschnitten ist im Durchschnitt 1.5 (Berechnung dieses Wertes; siehe Materialien und Methoden). Das Maximum der Sialomucinproduktion liegt dabei im rechten Kolon näher am Kryptengrund, während es im linken Kolon mehr im oberen Abschnitt der Krypte zu finden ist. Dies entspricht annähernd der von Filipe (15) und Shamsuddin (40) im normalen Kolon beschriebenen Verteilung. (siehe Tab. 7 und Abb. 1).

#### 3.2 Übergangsmukosa bei OTA und kleinen Adenomen bei P.C.;

Bei allen untersuchten Adenomen zeigen sich in der Übergangsmukosa charakteristische morphologische und histochemische Veränderungen:

Die Krypten sind verlängert, dilatiert, geschlängelt und oftmals verzweigt. Die Becherzellen sind vergrößert und enthalten je einen großen Schleimtropfen. Das Zytoplasma ist heller als bei der normalen Mukosa. Die Zellkerne liegen flach auf dem Boden (siehe Abb. 2).



Abb. 3: Übergangsmukosa bei einem OTA, (Adenomkrypten links); H&E, 625x

Dazu kommt eine quantitative Zunahme der Schleimproduktion und eine vermehrte Produktion von Sialomucinen. Diese hyperplastischen Veränderungen nehmen alle mit wachsender Entfernung vom Adenom ab. Das Maximum der Sialomucinproduktion befindet sich in den Krypten direkt am Adenom und in den Adenomkrypten. Sie nimmt mit zunehmender Entfernung vom Adenom ab.

Die Verteilung der sialomucinproduzierenden Becherzellen in den Krypten des jeweiligen Darmabschnitts ist bei allen Adenomen der Gruppen 1 und 2 annähernd umgekehrt wie in der Kontrollgruppe. Im rechten Kolon liegt das Maximum der sialomucinproduzierenden Becherzellen mehr im oberen Bereich der Krypte der Übergangsmukosa, während es sich im linken Kolon mehr im unteren Bereich der Krypte befindet (siehe Tab. 7, Tab. 8 und Tab. 9). Es ergeben sich keine Zusammenhänge zwischen der Sialomucinproduktion in den Krypten der Übergangsmukosa und dem Alter und dem Geschlecht der Patienten.

### 3.2.1 Übergangsmukosa bei OTA (Gruppe 1);

In der Übergangsmukosa von OTA beträgt die mittlere Kryptenhöhe 0.860mm und der mittlere Kryptendurchmesser 0.104mm für die Krypte direkt neben dem Adenom. Diese beiden Werte sinken auf 0.640 mm bzw. 0.098mm bis zur 5.Krypte neben dem Adenom. Die mittlere Zellhöhe beträgt 0.043mm, die der Kontrollgruppe 0.030mm (siehe Abb. 3 und Abb. 4). Der Anteil sialomucinproduzierender Becherzellen direkt neben dem Adenom beträgt 3.2 und nimmt bis zur 5.Krypte neben dem Adenom auf 2.7 ab ( $P = 0.025$ ). In den Adenomkrypten beträgt die Sialomucinproduktion 2.4, in der Kontrollgruppe 1.5 (siehe Abb. 5 und Tab. 3). Wir fanden in einigen Fällen in der Übergangsmukosa Becherzellen, die sowohl Sulphomucin als auch Sialomucin produzierten.

Die Abnahme der Kryptentiefe ( $P = 0.00005$ ), des Krypten-

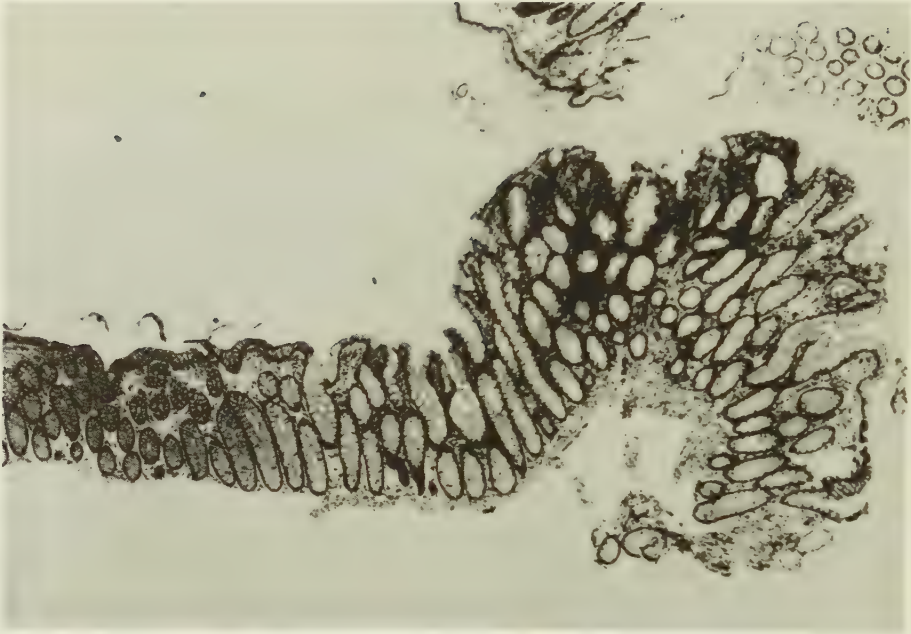


Abb. 4: Oligotubuläres Adenom (OTA); H&E, 250x

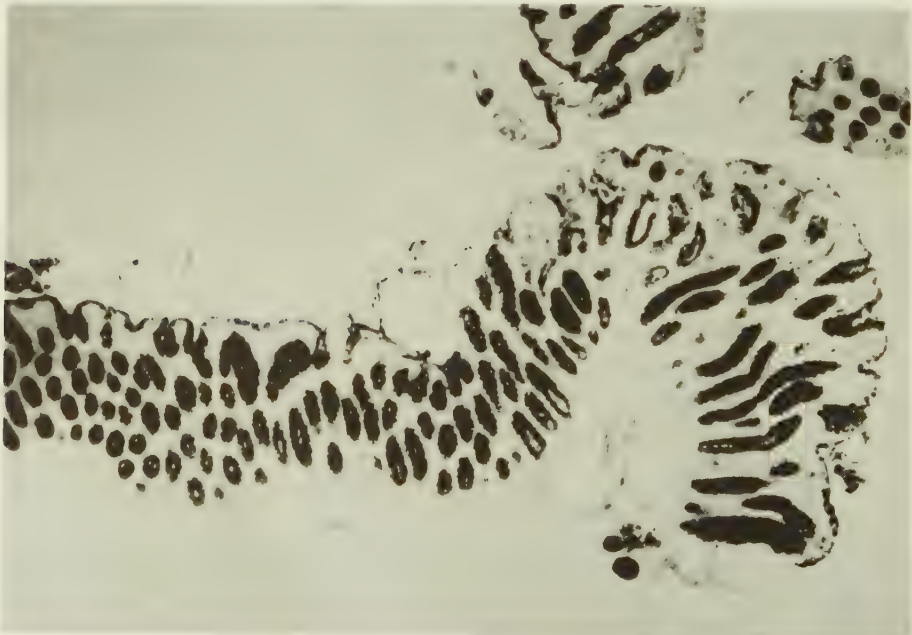


Abb. 5: Oligotubuläres Adenom (OTA); HID-AB, 250x

Tab. 3: Morphologie und Histochemie der Übergangsmukosa von OTA

| Adenom-<br>krypte                                                                 | Übergangsmukosa                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   | normale<br>Mukosa                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                   | Krypte 1                                                                          | Krypte 2                                                                          | Krypte 3                                                                          | Krypte 4                                                                          | Krypte 5                                                                          |                                                                                   |
|  |  |  |  |  |  |  |

Krypten-  
höhe (mm)



Krypten-  
durch-  
messer (mm)



Zell-  
höhe (mm)



Sialomucin-  
produktion





Abb. 6: Übergangsmukosa unter einem Oligotubulären Adenom; H&E, 625x

durchmessers ( $P = 0.01$ ) und des Anteils sialomucin-produzierender Becherzellen ( $P = 0.025$ ) in den ersten fünf Krypten zu jeder Seite des Adenoms ist als signifikant zu betrachten. Die Abnahme dieser Werte von der Übergangsmukosa zur normalen Mukosa ist ebenso sicher signifikant (jeweils  $P = 0.00005$ ).

Die Kryptenhöhe und der Anteil sialomucinproduzierender Becherzellen sind zueinander direkt proportional (siehe Tab. 5); d.h. 1) der Sialomucingehalt der Krypten und die Kryptenhöhe nehmen mit abnehmender Entfernung vom Adenom zu; 2) ist die Krypte 3 eines Adenoms A höher als die Krypte 1 eines Adenoms B, so hat sie auch (mit großer Wahrscheinlichkeit) einen höheren Sialomucin-gehalt. Diese Abhängigkeit ist ab einer Sialomucinproduktion von 2,0 sicher, darunter wahrscheinlich signifikant.

In der Übergangsmukosa von OTA, die nur 3-5 Krypten umfassen, findet sich mit durchschnittlich 3.1 ein höherer Anteil sialomucinproduzierender Becherzellen als bei größeren Adenomen (2.9).

79% aller bei uns untersuchten Adenome befinden sich im Sigma (52.2%) und im Rektum (26.8%). Im rechten Kolon befinden sich dagegen nur 9% aller Adenome (siehe Tab. 2).

### 3.2.2. Übergangsmukosa bei kleinen Adenomen bei P.C. (Gruppe 2);

In der Übergangsmukosa von kleinen Adenomen bei P.C. nehmen in den ersten fünf Krypten mit zunehmenden Abstand vom Adenom die Kryptenhöhe von 0.650mm auf 0.550mm ( $P = 0.01$ ), der Kryptendurchmesser 0.082mm auf 0.076mm ( $P = 0.025$ ) und die Sialomucinproduktion von 2.3 auf 1.6 ( $P = 0.00005$ ) ab (siehe Abb. 7 und Abb. 8). Auch die Abnahme dieser Werte beim weiteren Übergang der Übergangsmukosa in normale Schleimhaut kann mit Ausnahme der Sialomucinproduktion ( $P = 0.1$ ) als signifikant betrachtet werden (Kryptenhöhe  $P = 0.005$ ; Kryptendurch-

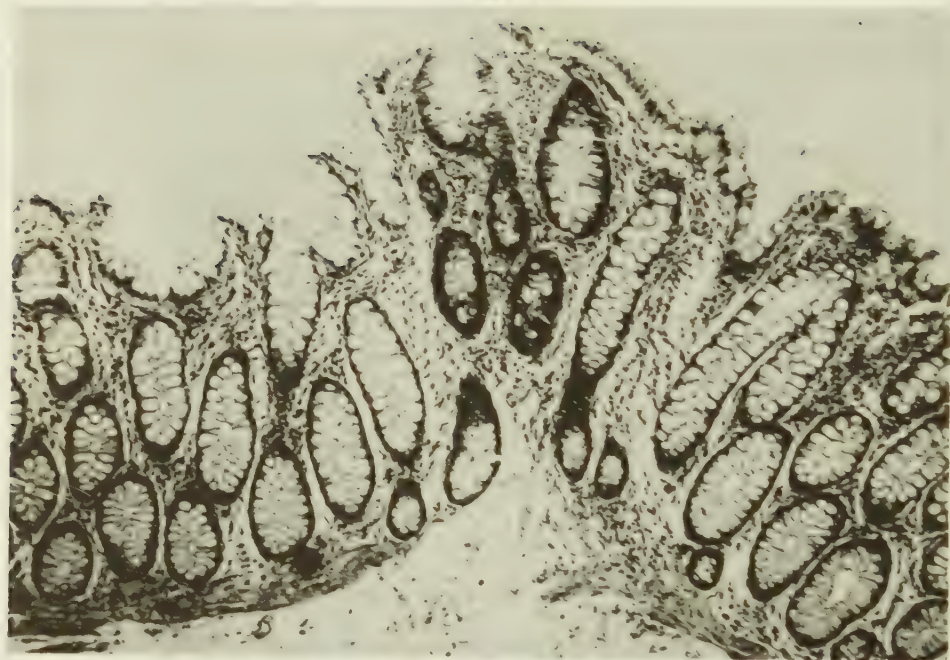


Abb. 7: Kleines Adenom bei P.C.; H&E, 625x

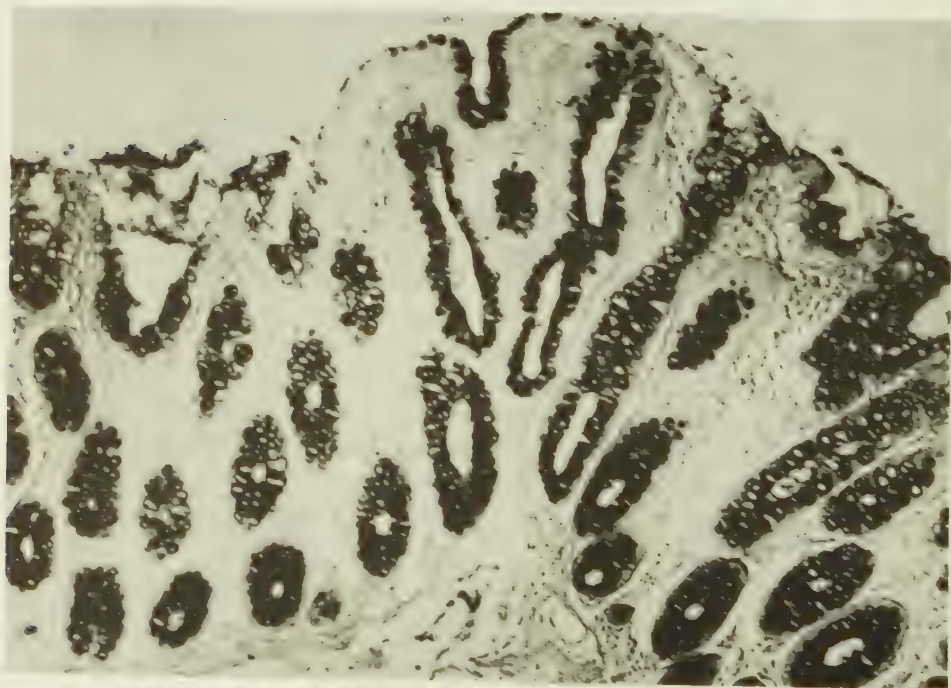
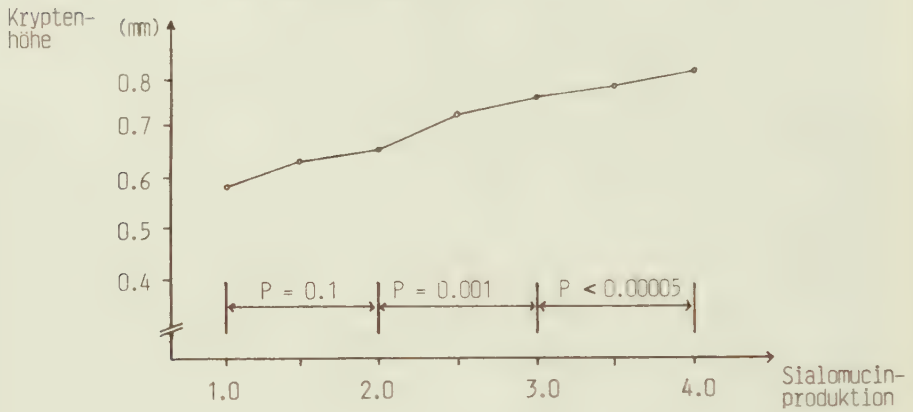


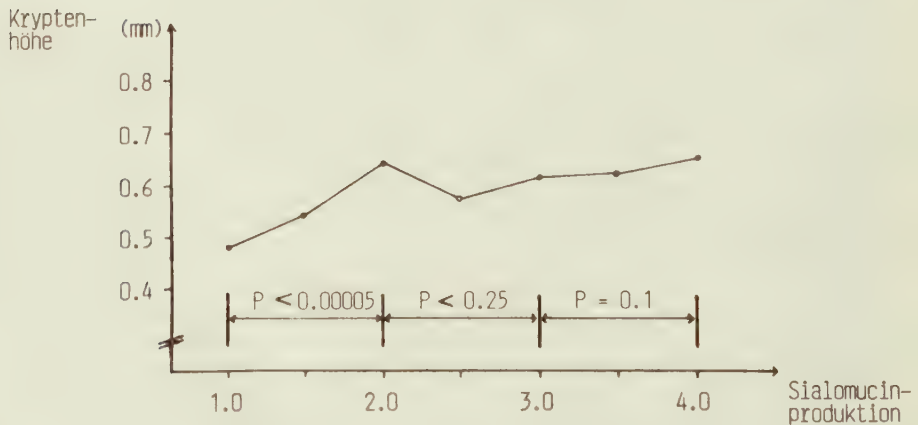
Abb. 8: Kleines Adenom bei P.C.; H&E, 625x



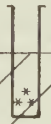
Tab. 5: Abhängigkeit des Anteils sialomucinproduzierender Becherzellen von der Kryptenhöhe bei OTA



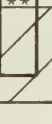
Tab. 6: Abhängigkeit des Anteils sialomucinproduzierender Becherzellen von der Kryptenhöhe bei kleinen Adenomen bei P.C.



Tab. 7: Kontrollgruppe: Lokalisation, Größe und Lage des Maximums sialomucinproduzierender Becherzellen in der Krypte

| rechtes Kolon                                                                     |                                                                                   |                                                                                   | linkes Kolon                                                                      |                                                                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Zoekum                                                                            | C. asc.                                                                           | C. trans.                                                                         | C. desc.                                                                          | Sigma                                                                             | Rektum                                                                            |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

Tab. 8: Übergangsmukosa bei OTA: Lokalisation, Größe und Lage des Maximums sialomucinproduzierender Becherzellen in der Krypte

| rechtes Kolon                                                                     |                                                                                   |                                                                                   | linkes Kolon                                                                      |                                                                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Zoekum                                                                            | C. asc.                                                                           | C. trans.                                                                         | C. desc.                                                                          | Sigma                                                                             | Rektum                                                                            |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

Tab. 9: Übergangsmukosa bei kleinen Adenomen bei P.C.: Lokalisation, Größe und Lage des Maximums sialomucinproduzierender Becherzellen in der Krypte.

| rechtes Kolon                                                                       |                                                                                     |                                                                                     | linkes Kolon                                                                        |                                                                                     |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Zoekum                                                                              | C. asc.                                                                             | C. trans.                                                                           | C. desc.                                                                            | Sigma                                                                               | Rektum                                                                              |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

 = Normalverteilung Filipe (15)

\*\* = eigene Untersuchungen

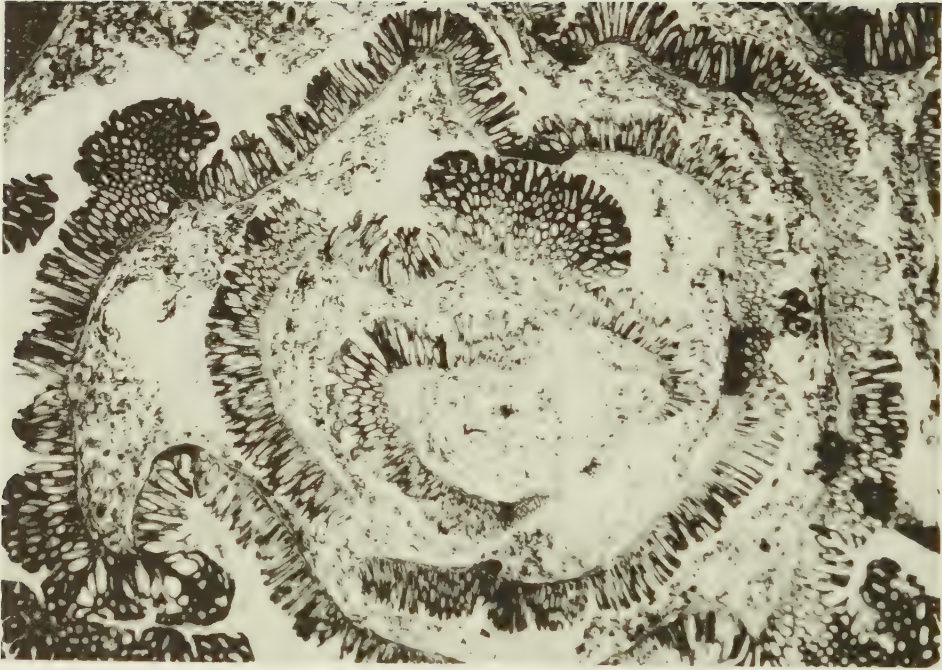


Abb. 9: P.C., "swiss roll"; H&E, 75x

messer  $P = 0.001$ ). Die Zellhöhe beträgt 0.034mm gegenüber 0.030mm in der Kontrolle. Die absoluten Werte für die Kryptenhöhe etc. liegen dabei jedoch niedriger als bei den OTA (siehe Tab. 4).

Die Kryptenhöhe und die maximale Sialomucinproduktion der einzelnen Krypten ist bei den kleinen Adenomen bei P.C. wie bei den OTA zueinander direkt proportional (siehe Tab. 6). Auch in diesem Falle ist die Abhängigkeit mit Einschränkungen als signifikant zu betrachten.

### 3.3 Adenomkrypten;

#### 3.3.1 Adenomkrypten bei OTA;

Die Durchschnittshöhe der Adenomkrypten beträgt 0.890mm. Der Anteil an Becherzellen beträgt im unteren und mittleren Kryptendrittel 3.73 bzw. 3.63, im oberen Drittel sinkt er auf 2.41. Adenome mit weniger als fünf Krypten zeigen im oberen Kryptendrittel einen noch höheren Becherzellenanteil, im mittleren und unteren Teil der Krypte jedoch nicht.

Die Verteilung sialomucinproduzierender Zellen innerhalb der Krypten entspricht der der Becherzellen. Im unteren und mittleren Kryptendrittel findet sich ein hoher Sialomucinanteil von 2.5, der im oberen Kryptendrittel auf 1.8 sinkt.

Vom unteren zum oberen Kryptendrittel nehmen die Durchschnittswerte für die Durchmesser der Adenomkrypten von 0.080mm auf 0.124mm und die Höhe der Adenomzellen von 0.034mm auf 0.056mm zu (siehe Tab. 3, Abb. 4 und Abb. 5). Unter den adenomatös veränderten Krypten fand sich in drei Fällen Übergangsmukosa (siehe Abb. 6).

#### 3.3.2 Adenomkrypten bei P.C.;

Die mittlere Höhe der Krypten beträgt 0.660mm. Im oberen Kryptendrittel liegt der Anteil der Becherzellen bei 1.5, im mittleren und unteren Drittel bei 3,73 bzw. 3.92.

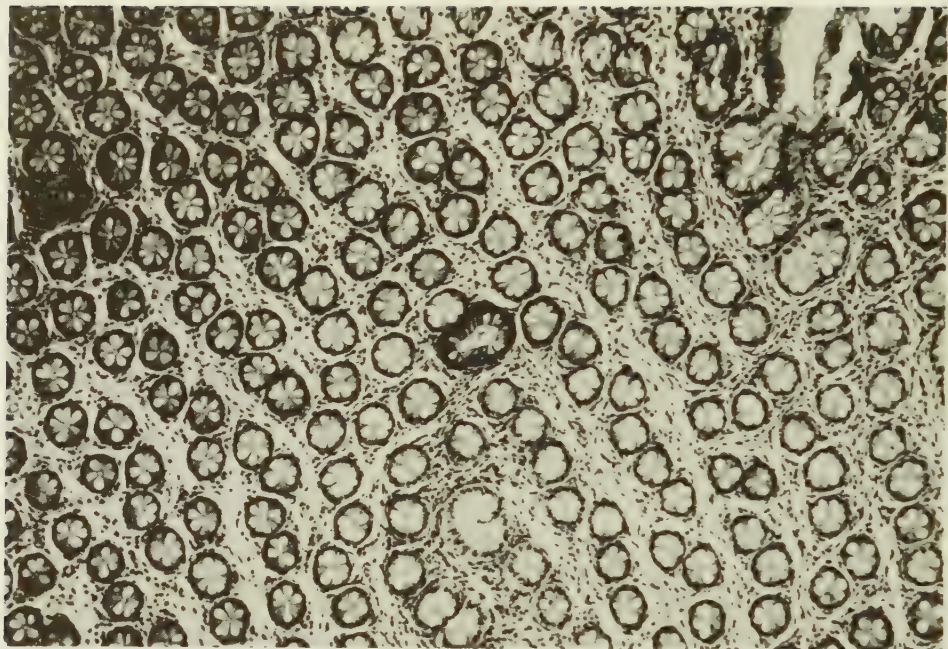


Abb. 10: Monotubuläres Adenom bei P.C., (horizontale Schnittführung); H&E, 625x

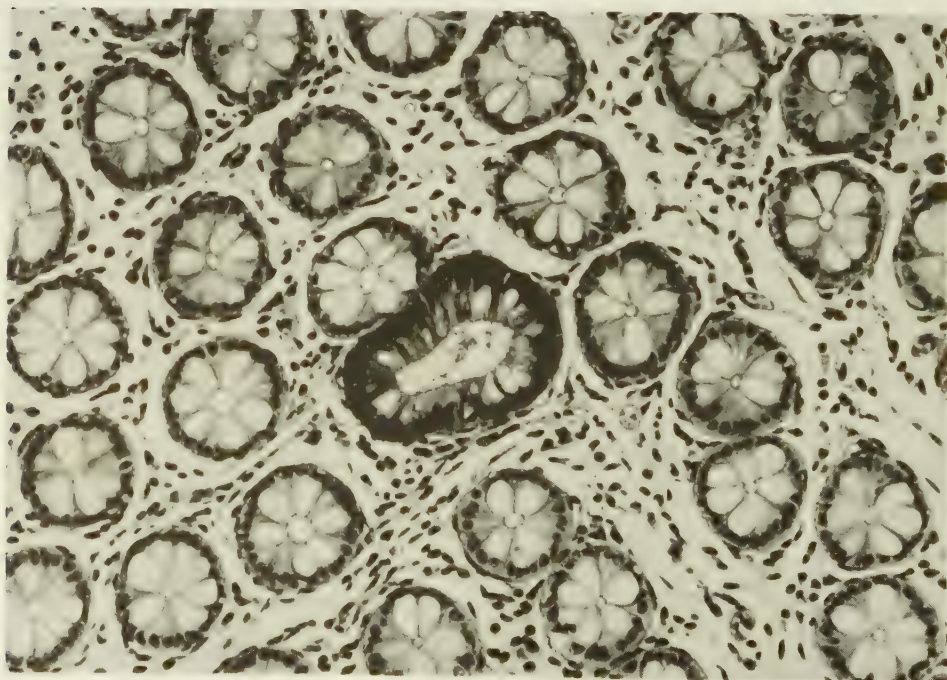


Abb. 11: Monotubuläres Adenom bei P.C., (Ausschnitt aus Abb. 10); H&E, 875x

Ähnlich verhält sich die Verteilung der sialomucinproduzierenden Becherzellen: Am niedrigsten ist ihr Anteil im oberen Kryptendrittel mit 1.1. Im mittleren und unteren Kryptendrittel beträgt er jeweils 1.5. Monotubuläre Adenome weisen dabei im oberen Drittel einen höheren Anteil an sialomucinproduzierenden Becherzellen (1.3) auf, als Adenome mit 2 bzw. 3 Krypten (1.1). Vom unteren zum oberen Kryptendrittel nehmen die Durchschnittswerte für die Durchmesser der Adenomkrypten von 0.071mm auf 0.078mm und die Höhe der Adenomzellen von 0.038mm auf 0.048mm zu (siehe Tab. 4, Abb. 7 und Abb. 8). Dies entspricht den Befunden bei OTA. Die absoluten Werte für Kryptenhöhe etc. sind jedoch bei kleinen Adenomen bei P.C. etwas niedriger. Bei horizontalen Schnitten durch morphologisch unauffällige Schleimhaut zwischen den Adenomen bei P.C. finden sich mehrere monotubuläre Adenome (siehe Abb. 10 und Abb. 11).

#### 3.4 Nachweis von CEA;

Der Nachweis von CEA (36,37) ist beim Überwiegenden Anteil der OTA und der kleinen Adenome bei P.C. positiv. In mehreren Fällen kann CEA auch in der Übergangsmukosa der Adenome gefunden werden (siehe Abb. 12).

CEA kann überwiegend in den apikalen Teilen der luminal und in den Krypten gelegenen Zellen, aber auch teilweise in Form feiner Granula in der ganzen Zelle nachgewiesen werden. Ob ein Zusammenhang zwischen der Morphologie der Zelle bzw. Krypte, der Sialomucinproduktion und dem Vorhandensein von CEA besteht, konnte bei den von uns nur am Rande durchgeführten Untersuchungen nicht endgültig nachgewiesen werden.



Abb. 12: Nachweis von CEA in der Übergangsmukosa eines Oligotubulären Adenoms; PAP-Methode, 1875x

Tab. 10: Altersstatistik

|                                | Altersdurchschnitt |                     |        |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|--------|
|                                | OTA                | sonstige<br>Adenome | Gesamt |
| gesamtes Patientenkollektiv    | 60.24              | 61.26               | 60.94  |
| Männer                         | 57.62              | 62.60               | 61.03  |
| Frauen                         | 62.65              | 63.39               | 61.82  |
| Patienten mit Einzelbefunden   | 58.68              | 62.06               | 61.08  |
| Patienten mit Mehrfachbefunden | 61.09              | 63.61               | 62.66  |
| Einzelbefunde: Männer          | 56.39              | 61.35               | 59.84  |
| Einzelbefunde: Frauen          | 60.85              | 61.79               | 61.54  |
| Mehrfachbefunde: Männer        | 58.05              | 62.68               | 62.18  |
| Mehrfachbefunde: Frauen        | 62.71              | 65.11               | 64.11  |

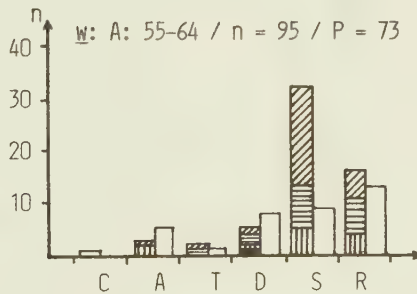
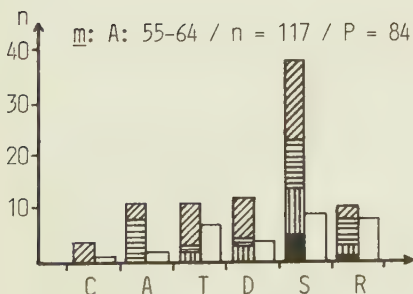
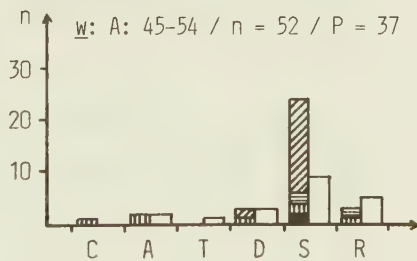
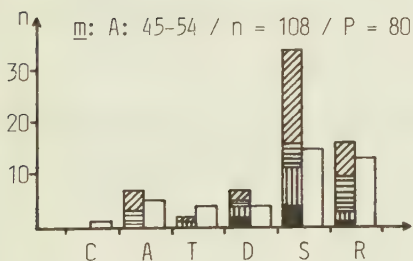
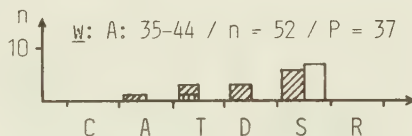
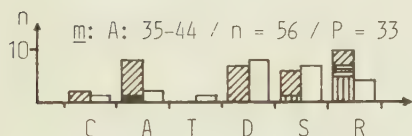
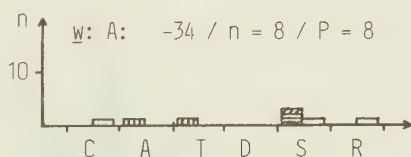
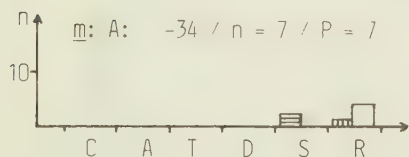
3.5 Statistische Auswertung der Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten und der Lokalisation der Adenome; Für die Gruppe der OTA finden sich, wie man aus Tabelle 10 entnehmen kann, jeweils niedrigere Altersdurchschnittswerte (60.24 Jahre), als für die Gruppe der größeren Adenome (61.26 Jahre). Ebenso ergeben sich für die Männer sowohl bei den OTA (Männer: 57.62 Jahre/Frauen: 62.65 Jahre) als auch bei der Gruppe der sonstigen Adenome (Männer: 62.60 Jahre/Frauen: 63.39 Jahre) niedrigere Altersdurchschnittswerte als für Frauen.

Vergleicht man die Altersdurchschnittswerte für Patienten mit Einzel- und Mehrfachbefunden, zeigen sich für die Gruppe mit Mehrfachbefunden stets höhere Werte als für die mit Einzelbefunden. Stellt man bei der Aufteilung nach Einzel- und Mehrfachbefunden, die Altersdurchschnittswerte für Männer und Frauen gegenüber, so weisen Männer wiederum niedrigere Durchschnittswerte auf als die Frauen.

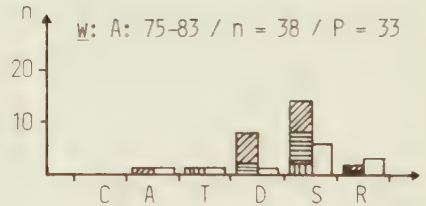
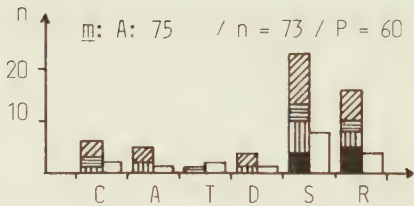
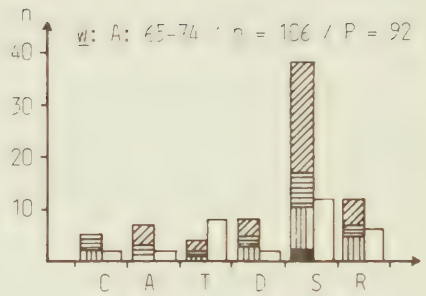
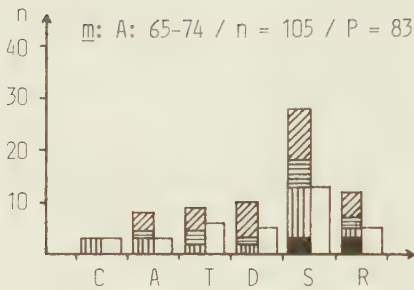
Die hier aufgeführten Befunde und auch die größere Fallzahl bei den Männern (Männer: 403 Fälle = 57.4% / Frauen 300 Fälle = 42.6%) sind als weiteres Indiz für die bei Männern bekanntermaßen erhöhte Disposition zu kolorektalen Neoplasien zu bewerten. Auch zeigt der geringere Altersdurchschnitt für Männer und Frauen bei OTA gegenüber der Gruppe der sonstigen Adenome, daß es sich bei diesen wohl um Vorläufer bzw. Frühformen verschiedener Adenomtypen handelt. Der höhere Altersdurchschnitt für die Patienten mit Mehrfachbefunden gegenüber denen mit Einzelbefunden dürfte ein Hinweis darauf sein, daß Adenome in der Regel nacheinander, nicht gleichzeitig entstehen.

Für die Lokalisation der tubulären (siehe Tab. 11) und tubulovillösen Adenome (siehe Tab. 12) im Kolon ergibt sich in der von uns untersuchten Patientengruppe ein starkes Überwiegen dieser Adenome im linken gegenüber

Tab. 11: Alters- und Geschlechts-korrelierte Häufigkeit tubulärer Adenome  
in den verschiedenen Kolonabschnitten



(Fortsetzung, siehe nächste Seite)

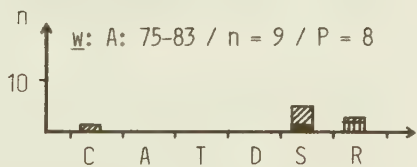
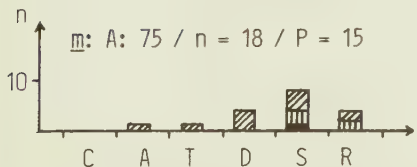
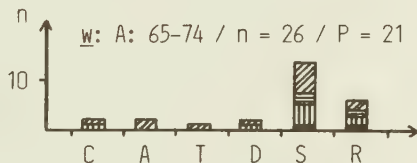
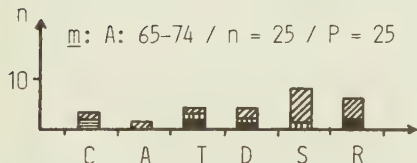
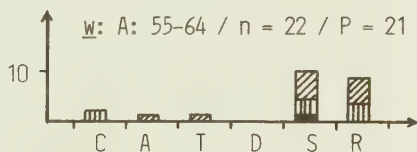
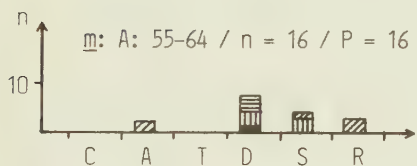
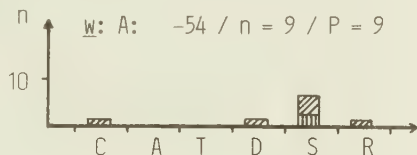
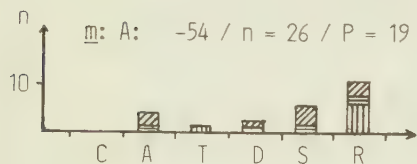


C: Zoekum, A: Kolon ascendens, T: Kolon transversum, D: Kolon descendens, S: Sigma, R: Rektum;

m: Männer, w: Frauen, A: Alter, n: Anzahl der Befunde, P: Anzahl der Patienten;

-  = ganzes tubuläres Adenom
-  = kleines tubuläres Adenom
-  = Anteile eines tubulären Adenoms
-  = tubuläres Adenom mit schwerer zellulärer Atypie
-  = OTA

Tab. 12: Alters- und Geschlechts-korrelierte Häufigkeit tubulovillöser Adenome in den verschiedenen Kolonabschnitten



C: Zoekum, A: Kolon ascendens, T: Kolon transversum, D: Kolon descendens, S: Sigma, R: Rektum;

m: Männer, w: Frauen, A: Alter, n: Anzahl der Befunde, P: Anzahl der Patienten;

▨ = ganzes tubulovillöses Adenom

▤ = kleines tubulovillöses Adenom

▧ = Anteile eines tubulovillösen Adenoms

■ = tubulovillöses Adenom mit schwerer zellulärer Atypie

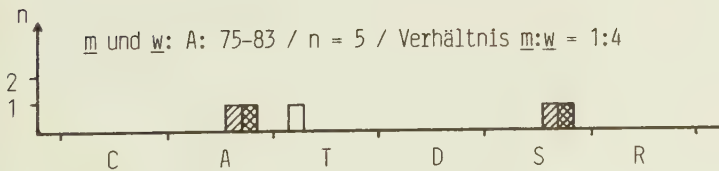
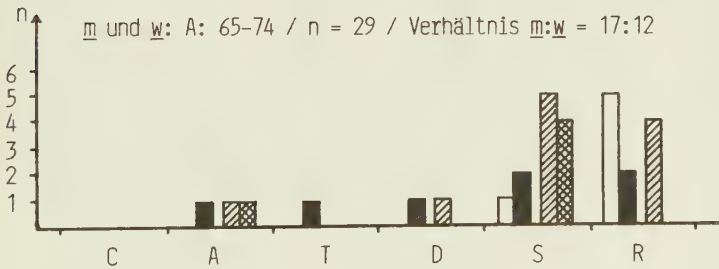
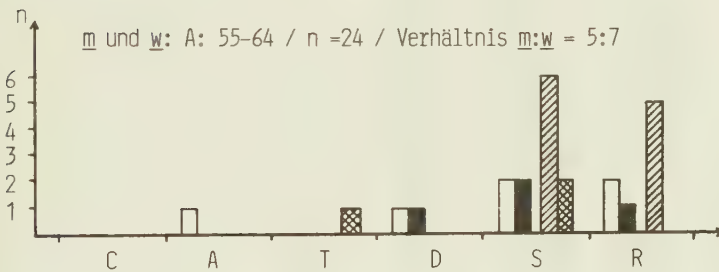
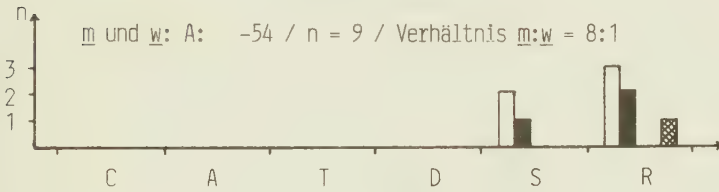
dem rechten Kolon mit einem Maximum im Sigma. Mit einem deutlich geringer ausgeprägten Maximum findet man eine solche Verteilung, jedoch nur für die Altersgruppen ab dem 5. Lebensjahrzehnt, auch in der von Eide und Stahlberg (9) erarbeiteten Statistik über die Lokalisation tubulärer Adenome im Kolon. Vor dem 5. Lebensjahrzehnt sind dagegen tubuläre Adenome nach dieser Statistik vorwiegend im rechten Kolon lokalisiert.

Unsere etwas abweichenden Ergebnisse sind vielleicht darauf zurückzuführen, daß die meisten Praktiker, die ihre Gewebeproben in unser Institut einschicken, lediglich eine Rektoskopie bzw, Rektosigmoidoskopie routinemäßig durchführen und daher nur wenige Präparate vom rechten Kolon vorlagen. Andererseits entspricht unsere prozentuale Verteilung der tubulären Adenome (siehe Tab. 11) derjenigen der Karzinome in den einzelnen Kolonabschnitten (1,54).

Die Inzidenz der OTA scheint mit der sonstiger tubulärer und tubulovillöser Adenome übereinzustimmen: Dies gilt bei tubulären und tubulovillösen Adenomen jeweils für große und kleine Adenome, Anteile eines Adenoms und mit Einschränkungen für Adenome mit schwerer zellulärer Atypie. OTA kommen prozentual gesehen bei Männern und Frauen gleich häufig vor. Tubuläre Adenome mit schwerer zellulärer Atypie findet man überwiegend bei Männern. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt dabei 7:1; Für tubulovillöse Adenome beträgt es 3:2 (siehe Tab. 11 und Tab. 12)

Wie auch aus den Tabellen 11 und 12 entnommen werden kann, ist für alle Altersgruppen die Verteilung der untersuchten Adenome im Kolon gleich: Die weitaus geringste Häufigkeit ergibt sich für das Zökum, vom Zökum zum Kolon descendens nimmt sie leicht, vom Kolon descendens zum Kolon sigmoideum sprunghaft zu, um dann im Rektum

Tab. 13: Alters- und Geschlechts-korrelierte Häufigkeit von hyperplastischen Polypen und von Karzinomen in den verschiedenen Kolonabschnitten



(Legende, siehe nächste Seite)

C: Zöckum, A: Kolon ascendens, T: Kolon transversum, D: Kolon descendens,  
S: Sigma, R: Rektum;

m: Männer, w: Frauen, A: Alter, n: Anzahl der Befunde

 = hyperplastischer Polyp bei Männern

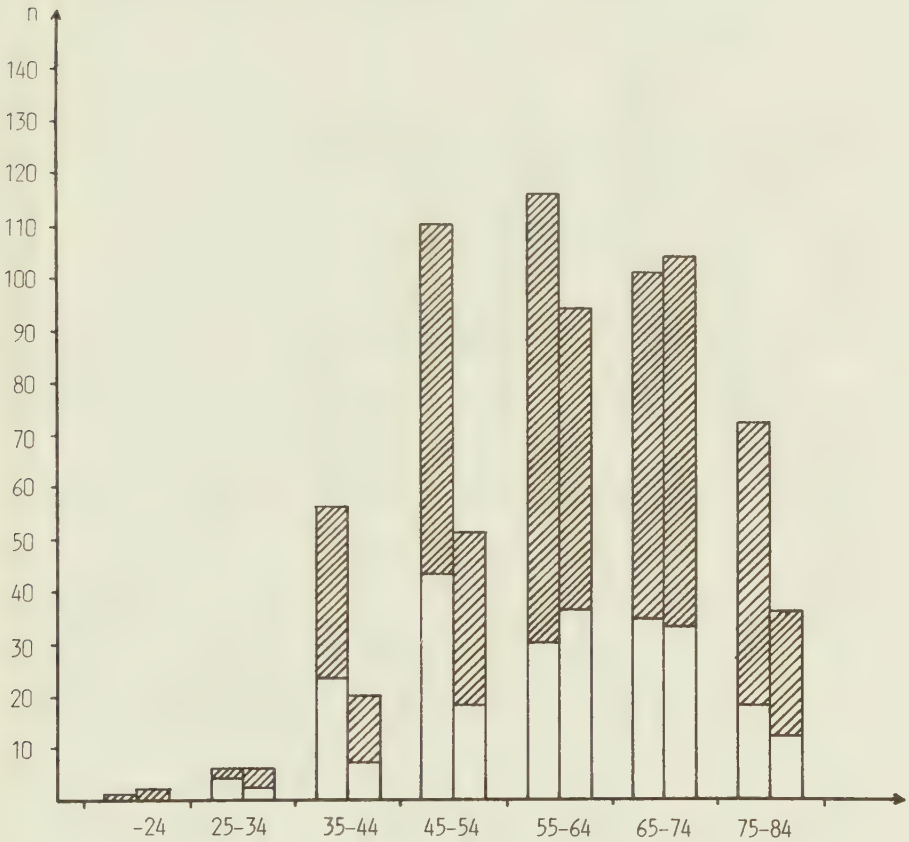
 = Karzinom bei Männern

 = hyperplastischer Polyp bei Frauen

 = Karzinom bei Frauen

(linkes Säulenpaar: Männer, rechtes Säulenpaar: Frauen)

Tab. 14: Nach Adenomentypen und Alter aufgeschlüsselte Häufigkeitsverteilung der Befunde



(linke Säule: Männer, rechte Säule: Frauen)

□ = OTA

▨ = sonstige tubuläre Adenome

wieder leicht abzunehmen. Für die Altersgruppe ab 74 Jahre und für die 35-44jährigen Männer ergeben sich etwas flachere Kurvenverläufe.

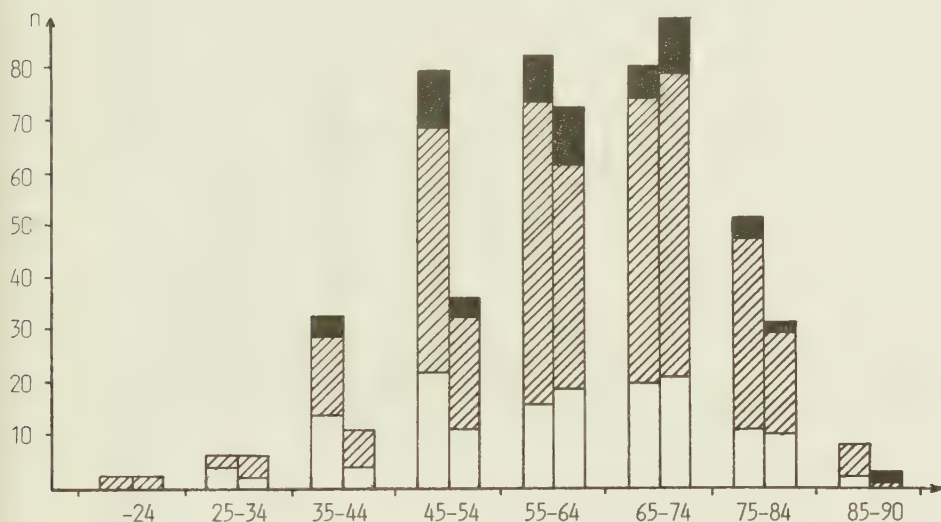
Hyperplastische Polypen und Karzinome verhalten sich in Bezug auf die Inzidenz in den verschiedenen Kolonabschnitten wie die übrigen Adenome (siehe Tab. 13). Es ist auffällig, daß die Inzidenz hyperplastischer Polypen mit der von Karzinomen direkt korreliert. Zu diesem Ergebnis kamen auch Boland (3) und Stemmermann (46). Auch ist die Inzidenz von hyperplastischen Polypen und Karzinomen bei Männern und Frauen gleich hoch.

Welch et al (51) dokumentieren ein Überwiegen villöser Adenome in Sigma und Rektum. Auch von den insgesamt drei villösen Adenomen in unserem Krankengut waren zwei im Sigma und eins im Rektum lokalisiert.

Wie die nach Alter, Geschlecht, Patientenzahl und Befunden aufgeschlüsselten Tabellen 14 und 15 zeigen, haben tubuläre Adenome bei Männern ein sehr breites Maximum der Inzidenz von der Mitte des vierten bis zur Mitte des siebten Altersjahrzehnts. Der Gesamaltersdurchschnitt beträgt für die Männer 61.03 Jahre. Die unerwartet niedrige Zahl männlicher Patienten bei den 55-64 und den 65-74 jährigen läßt sich durch den kriegsbedingten Frauenüberschuß in diesen Altersgruppen erklären. Für die Frauen ergibt sich in diesem Diagramm ein relativ scharfes Maximum bei 65-74 Jahren (Gesamaltersdurchschnitt: 61.82 Jahre). Auch weisen bei den tubulären Adenomen Männer häufiger Mehrfachbefunde auf als Frauen.

In der nach Geschlecht und Alter aufgeschlüsselten Statistik (siehe Tab. 16) für die tubulovillösen Adenome findet man bei den Altersgruppen 54 Jahre und jünger und 75 Jahre und älter ein starkes Überwiegen der Männer,

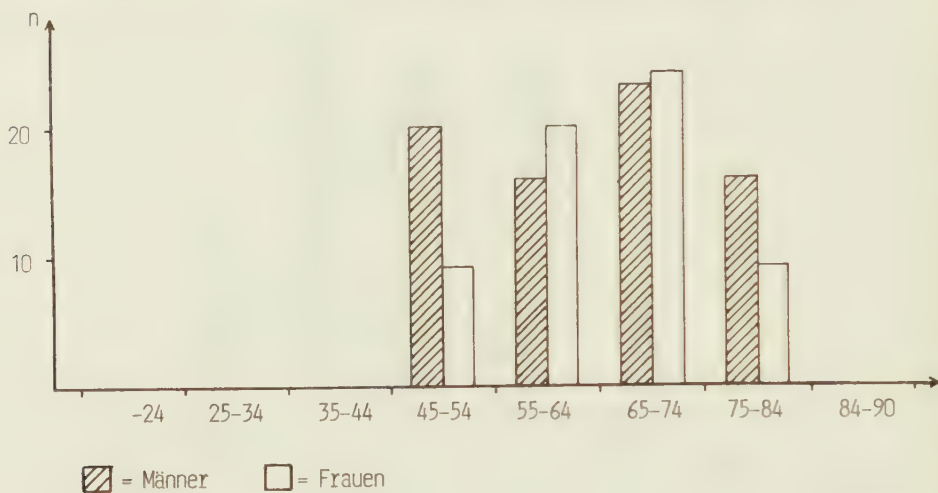
Tab. 15: Aufgliederung der tubulären Adenome nach Geschlecht, Alter des Patienten und nach der Art des Befundes



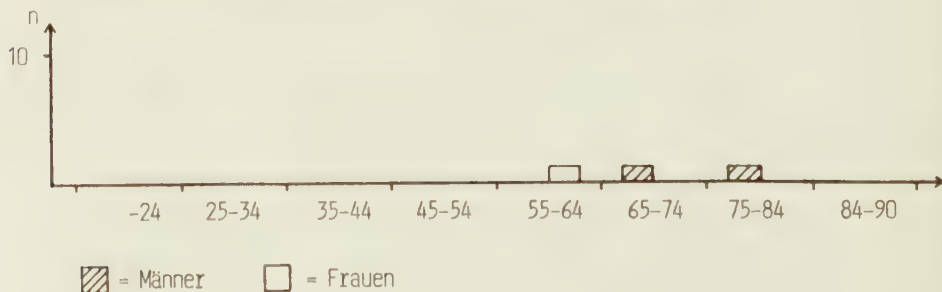
(linke Säule: Männer, rechte Säule: Frauen)

- ☐ = Patienten, die ausschließlich OTA in ihrem Befund haben
- ☒ = Patienten, die keine OTA in ihrem Befund haben
- ☒ = Patienten, die sowohl OTA als auch sonstige Adenome in ihrem Befund haben

Tab. 16: Aufgliederung der tubulovillosen Adenome nach Geschlecht und Alter



Tab. 17: Aufgliederung der villösen Adenome nach Geschlecht und Alter



in den dazwischenliegenden Altersgruppen ein geringes Vorherrschen der Frauen. Dies dürfte, wie bereits bei den tubulären Adenomen erwähnt, auf den kriegsbedingten Frauenüberschuß in diesen Altersgruppen zurückzuführen sein.

Das Durchschnittsalter der Männer beträgt bei den tubulovillösen Adenomen 62.4 Jahre, das der Frauen 65.5 Jahre. Der geringere Altersdurchschnitt der Männer weist unserer Meinung nach auf deren erhöhte Disposition zu kolorektalen Neoplasien hin. Weiter dürften die im Vergleich zu den tubulären Adenomen höheren Altersdurchschnittswerte für tubulovillöse Adenome als Indiz dafür gewertet werden, daß sich tubulovillöse Adenome wohl häufig aus tubulären Adenomen entwickeln (siehe Tab. 16). Wie die tubulovillösen, so sind auch die villösen Adenome Neoplasien des höheren Alters (siehe Tab. 17).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unsere Geschlechts- und Alters-korrelierten Statistiken für die verschiedenen Adenomtypen in etwa mit den Statistiken von Frimberger (20) übereinstimmen. Diese Statistiken wiesen jedoch in allen Altersgruppen erheblich mehr Männer als Frauen auf.

Wir kommen in der statistischen Auswertung unseres Krankengutes zu folgenden Ergebnissen: 1) Fallzahlen, Altersdurchschnittswerte und Häufigkeitsverteilungen spiegeln eine erhöhte Disposition der Männer zu kolorektalen Neoplasien wider; 2) Adenome dürften in der Regel nicht gleichzeitig, sondern nacheinander entstehen, da Patienten mit Mehrfachbefunden ein höheres Durchschnittsalter aufweisen als Patienten mit Einzelbefunden.



#### 4. DISKUSSION

4.1. Morphologie und Histochemie der Übergangsmukosa;  
Wir beobachteten bei allen untersuchten Gewebeschnitten eine signifikante Erhöhung der Sialomucinproduktion, der Kryptentiefe und des Kryptendurchmessers in der Übergangsmukosa von OTA und kleinen Adenomen bei P.C.. Diese für die Übergangsmukosa typischen Veränderungen, die auch von Filipe (12,13,14) und Shamsuddin (43) und anderen Autoren beschrieben wurden (23,33,39,47), nehmen mit zunehmender Entfernung vom Adenom ab. Bereits die 5.Krypte neben dem Adenom zeigt sowohl eine signifikant geringere Sialomucinproduktion als auch signifikant geringere hyperplastische Veränderungen als die Krypte direkt neben dem Adenom. Die morphologischen und histochemischen Veränderungen in der 5.Krypte neben dem Adenom sind aber immer noch signifikant größer als in der normalen Mukosa.

Bis jetzt wurde die Übergangsmukosa nur in der Umgebung von Karzinomen und großen Adenomen (12,13,14) und im Kolon von Patienten mit Karzinomen beschrieben (41,42,43). In diesen Fällen wurde die Übergangsmukosa als spezifische Reaktion auf einen neoplastischen Prozeß interpretiert.

Demgegenüber kommen andere Autoren (16,17,26,30), die einen erhöhten Sialomucingehalt in der Umgebung verschiedenster Kolonveränderungen fanden, zu dem Schluß, daß es sich bei der Übergangsmukosa um eine sekundäre Reaktion im Zusammenhang mit einem Schleimhautprolaps handeln muß bzw. um eine Regenerationsreaktion im Rahmen einer chronischen Ischämie.

Unsere Ergebnisse könnten zeigen, daß es sich bei der Übergangsmukosa nicht nur um eine sekundäre bzw.

unspezifische Reaktion handelt. Wir fanden mehrere Punkte, die für die Spezifität der Übergangsmukosa sprechen könnten.

Obwohl hyperplastische Polypen morphologisch den OTA sehr ähnlich sind, zumindest aber dieselbe Größe wie diese besitzen, zeigt die Schleimhaut um diese nicht neoplastischen Polypen keine morphologischen und histochemischen Veränderungen, wie sie in der Schleimhaut in der Umgebung von OTA, Adenomen und Karzinomen beobachtet werden (24).

Handelte es sich bei der Übergangsmukosa um einen reaktiven Prozeß (16,17,18,19), müßte der Sialomucin-gehalt der Übergangsmukosa von Adenomen und Karzinomen in etwa in Relation zu deren Größe stehen, d.h. die Übergangsmukosa von großen Adenomen und Karzinomen müßte einen noch höheren Sialomucinanteil aufweisen als die kleineren Adenome. Es zeigt sich aber, daß die Übergangsmukosa von OTA mit weniger als fünf Krypten einen tendenziell höheren Sialomucinanteil aufweist als die Übergangsmukosa größerer Adenome.

Die von uns festgestellte enge Korrelation zwischen Kryptentiefe und Sialomucinproduktion könnte die enge Verbindung zwischen hyperplastischen und histobio-chemischen Veränderungen widerspiegeln.

Shamsuddin und Trump konnten weder dilatierte Krypten noch einen erhöhten Sialomucinanteil in der Kolonmukosa von Ratten nachweisen als sie versuchten, auf mechanischem Wege Ulcera zu induzieren (Shamsuddin, Trump: nicht publizierte Beobachtungen).

Wir fanden in einigen Fällen in der Übergangsmukosa Becherzellen, die sowohl Sialomucin als auch Sulpho-mucin produzierten. Dies dürfte darauf hinweisen, daß es sich bei der qualitativen Veränderung der

Schleimproduktion um einen graduellen und auch reversiblen Prozeß handelt. Filipe (15) beschrieb solche Zellen auch in normaler morphologisch unveränderter Mukosa.

Esterly und Spicer (10) konnten sowohl eine ähnliche qualitative Veränderung der Schleimproduktion als auch deren Spezifität in der menschlichen Gallenblase nachweisen.

#### 4.2. Immunhistochemie der Übergangsmukosa;

Auch die Untersuchungen von Boland et al (3) mittels einer Lectin-Bindungs-Reaktion unterstützen indirekt die These, daß es sich bei der Übergangsmukosa und insbesondere bei der erhöhten Sialomucinproduktion um eine Mukosaveränderung mit einem nachweisbaren malignen Potential handeln muß.

Diese qualitativ und quantitativ veränderte Schleimsekretion bei den von Filipe (6,12,13,14), Trump (43) und O'Brien (36) untersuchten Geweben und den bei uns untersuchten OTA und kleinen Adenomen bei P.C. entspricht der Schleimsekretion im menschlichen fetalen Kolon (28). Typisch für das embryonale Kolon sind auch die von Balacz (2) in der Umgebung von Karzinomen gefundenen embryonalen Kollagenfibrillen und die von Cooper (4) bei hyperplastischen Polypen beschriebenen Blutgruppenaktivitäten im distalen Kolon. Auch das CEA ist ein Antigen, das normalerweise nur in einem frühen Entwicklungsstadium in fetalen Organen auftritt, nach der Geburt jedoch nur noch in Spuren im Serum oder im Gewebe gefunden werden kann. Es kann aber auch bei Adenomen und in der Übergangsmukosa vermehrt nachgewiesen werden (24). Dies könnte darauf hinweisen, daß die Übergangsmukosa eine Rückkehr auf eine unreife Ebene darstellt und somit ein frühes Stadium der Karzinogenese anzeigt.

#### 4.3. Zellkinetik und Veränderungen der Schleimproduktion in der Übergangsmukosa;

Die hohe Sialomucinproduktion in den unteren Kryptenabschnitten geht einher mit einer bereits von Wiebecke (53) beschriebenen Verlagerung der Hauptproliferationszone nach oben. Dementsprechend findet man bei den Adenomkrypten die dysplastischen Zellen oben und die sialomucinproduzierenden Zellen unten. Dies könnte darauf hinweisen, daß die erhöhte Sialomucinproduktion der Verschiebung der Proliferationszone bzw. der Dysplasie vorausgeht.

Filipe (14) beschrieb morphologische und histochemische Veränderungen im Sinne einer Übergangsmukosa in der makroskopisch unauffälligen Mukosa von Patienten mit großen Adenomen und Karzinomen. Auch wir fanden in der Schleimhaut von Patienten mit P.C. Mukosa mit erheblich gesteigerter Sialomucinproduktion.

Deschner (7) zeigte, daß die Zellproliferationskinetik in nicht adenomatöser, normal erscheinender Schleimhaut von Patienten mit solitären Adenomen und in der Mukosa in der Umgebung von Adenomen nicht der Norm gesunder Individuen entspricht. Ähnliche Ergebnisse erhielt Deschner (8) in der morphologisch unauffälligen Mukosa zwischen den Adenomen von Patienten mit P.C..

Die Proliferationsfähigkeit in der morphologisch unauffälligen Schleimhaut ähnelt derjenigen in den Krypten von Adenomen, die als Vorläufer von Kolonkarzinomen betrachtet werden können. Diese Ergebnisse passen gut zu denen von Filipe (14) und den unseren. Außerdem lassen es diese Untersuchungen über die Zellproliferationskinetik für möglich erscheinen, daß auch Krypten in nicht adenomatöser Schleimhaut eine erhöhte Proliferationsfähigkeit erlangen können, wie sie für Adenome bzw. deren Vorläufer typisch sind.

4.4. Stellung der Übergangsmukosa in der Karzinogenese; Unserer Meinung nach kann man das Vorhandensein einer Übergangsmukosa weder als direkten Beweis für die Adenom-Karzinom-Sequenz noch für die de novo Karzinogenese als obligaten Modus der Karzinogenese betrachten. Jedoch läßt sich die Übergangsmukosa eher mit dem Prinzip der Adenom-Karzinom-Sequenz vereinbaren.

Shamsuddin und Trump (41,42) postulieren ein Konzept der de novo Karzinogenese im menschlichen Kolon. Sie sind der Ansicht, daß sowohl endogene als auch exogene Karzinogene für die Entstehung multifokaler Schleimhautveränderungen im gesamten Kolon verantwortlich sein können, die z.T. in Neoplasien übergehen. Auch das Vorkommen dieser Veränderungen in Krypten, die sich in ansonsten normaler Schleimhaut befinden, unterstützt ihrer Meinung nach die Theorie einer de novo Karzinogenese als zusätzlichen Modus der Karzinogenese im menschlichen Kolon (29,32,50).

Eine ganze Reihe anderer Autoren (1,11,22,25,27,33, 39,45,55) beschreibt eine benigne Adenom-Karzinom-Sequenz. Auch wir sind der Meinung, daß sich die meisten Adenome des Kolons nach diesem Mehrstufenprozeß entwickeln.

Da tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome Neoplasien mit einer veränderten und erweiterten Mitosezone darstellen (52,53), können sie auch leichter durch Karzinogene beeinflußt werden. So können Krypten in Adenomen öfters präneoplastische und neoplastische Veränderungen zeigen als nicht adenomatöse, makroskopisch unveränderte Mukosa. Dies dürfte als weiteres Indiz für den Mehrstufenprozeß der Adenom-Karzinom-Sequenz als den Hauptmodus der Karzinogenese im menschlichen Kolon gewertet werden.

Man könnte also den von Hill (11) postulierten Mehrstufenprozeß der Karzinogenese etwas weiter fassen, indem man die Übergangsmukosa als Zwischenstufe bei der Histogenese von Adenomen mit einbezieht, also auch die Histogenese der Adenome als Mehrstufenprozeß betrachtet.

Es konnten ferner bei der P.C. in allen Darmabschnitten eine Vielzahl monotubulärer Adenome, die von Übergangsmukosa in typischer Ausprägung umgeben waren, gefunden werden. Auch in der Umgebung von OTA, die nur drei Krypten umfaßten, war Übergangsmukosa in charakteristischer Ausprägung vorhanden.

#### 4.5. Zusammenfassende Diskussion;

Aufgrund der gefundenen morphologischen und histochemischen Gemeinsamkeiten der OTA und der Adenome bei P.C. könnte für die OTA und die Adenome bei P.C. derselbe Modus der Histogenese postuliert werden. Bei der P.C. dürften aber wohl genetische Faktoren im Vordergrund stehen, während es sich bei den OTA mehr um exogene (und endogene) Karzinogene handeln dürfte.

Auch dürfte der geringere Altersdurchschnitt für Männer und Frauen bei den OTA gegenüber der Gruppe der sonstigen Adenome ein Hinweis darauf sein, daß es sich bei der Übergangsmukosa von OTA um eine primäre Reaktion handelt.

Wir schließen aus unserer Arbeit folgendes:

Die charakteristischen morphologischen und histochemischen Veränderungen in der Übergangsmukosa von OTA und kleinen Adenomen bei P.C. dürften eine primäre spezifische Reaktion auf karzinogene Reize darstellen. Es ist bekannt, daß Schleimhauthyperplasien im Zusammenhang mit qualitativen und quantitativen Veränderungen der Schleimproduktion leichter der malignen Transformation

unterliegen können als normale gesunde Schleimhaut (47). Auch ist es möglich, daß die Übergangsmukosa eine Reaktion auf Reize verschiedenster Natur darstellt, gleichzeitig aber als Voraussetzung für eine weitere maligne Transformation zu betrachten ist. Wir halten sie jedoch für keine obligate Präkanzerose.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Umgebung von kolorektalen Karzinomen und großen Adenomen zeigt die Schleimhaut eine erhöhte Sialomucinproduktion und eine Vergrößerung bzw. Hyperplasie der Epithelien und Krypten. Die Spezifität dieser charakteristischen Veränderungen, die Filipe als "Übergangsmukosa" bezeichnet wird noch immer diskutiert.

Um die Bedeutung der Übergangsmukosa zu überprüfen, wurden 72 Oligotubuläre Adenome und 33 kleine Adenome bei Polyposis coli und die umgebende Mukosa untersucht.

Hierbei konnte festgestellt werden, daß die Schleimhaut in der Umgebung von Oligotubulären Adenomen und zwischen den Adenomen bei Polyposis coli eine signifikant gesteigerte Sialomucinproduktion und vergrößerte Krypten und Zellen zeigt. Diese morphologischen und histochemischen Veränderungen nehmen von der 1. bis zur 5.Krypte neben dem Adenom signifikant ab, sind aber in der 5.Krypte neben dem Adenom immer noch signifikant höher als in der Kontrolle. Es zeigt sich auch eine strenge Korrelation zwischen Kryptentiefe und Sialomucinproduktion, die eine enge Verbindung zwischen morphologischen und histochemischen Veränderungen widerspiegelt.

Das Auftreten der Übergangsmukosa bereits bei diesen sehr kleinen Läsionen ist als Hinweis darauf zu bewerten, daß diese Veränderung kein rein reaktives Phänomen darstellt. Es ist möglich, daß die Hyperplasie und die biochemischen Veränderungen eine Reaktion auf verschiedene Reize, insbesondere karzinogener Natur, darstellen. Die Übergangsmukosa ist aber nicht als Präkanzerose zu bewerten.

## 6. LITERATUR

- 1) Bokelmann D.: Das klinische Krebsregister, Möglichkeiten und Grenzen der zentralisierten, interdisziplinären Krebstherapie, dargestellt am Beispiel des Kolon- und Rektumkarzinoms; Habilitationsschrift, Universität Heidelberg, 1975
- 2) Balacz M., Koucz A.: The transitional mucosa adjacent to large bowel carcinoma -electron microscopic features and myofibroblast reaction; *Histopath.* 1982, 6: 617-629
- 3) Boland C.R., Montgomery C.K., Kim Y.S.: A Cancer associated mucin alteration in benign colonic polyps; *Gastroenterology* 1982, 82: 664-672
- 4) Cooper H.S., Cox J., Patchefski A.S.: Immunhistology of bloodgroup substances in polyps in the distal colon; *Am. J. Clin. Path.* 1980, 73: 345-350
- 5) Culling C.F., Reid P.E., Worth A.J., Dunn W.L.: A new histochemical technique of use in the interpretation and diagnosis of adenocarcinoma and villous lesions in the large intestine; *J. Clin. Path.* 1977, 30: 1056-1062
- 6) Dawson P.A., Filipe M.I.: An ultrastructural and histochemical study of the mucus membrane adjacent to and remote from carcinoma of the colon; *Cancer* 1976, 37: 2388-2398
- 7) Deschner E.E., Lipkin M., Solomon C.: Study of human epithelial cells in vitro. II. H<sup>3</sup>-thymidine incorporation into polyps and adjacent mucosa; *J. Natl. Cancer Inst.* 1966, 36: 849-857
- 8) Deschner E.E., Lipkin M.: Proliferative pattern in colonic mucosa in familial polyposis coli; *Cancer* 1975, 35: 413-418
- 9) Eide T.S., Stalsberg H.: Polyps of the large intestine in northern Norway; *Cancer* 1978, 42: 2839-2848
- 10) Esterly J.P., Spicer S.S.: Mucin histochemistry of human gallbladder: changes in adenocarcinoma, cystic fibrosis, cholecystitis; *J. Natl. Cancer Inst.* 1968, 40: 1-11

- 11) Fenoglio C.M., Lane N.: The anatomical precursor of colorectal carcinoma; Cancer 1974, 34: 819-823
- 12) Filipe M.I.: Value of histochemical reaction for mucopolysaccharides in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and rectum; Gut 1969, 10: 577-586
- 13) Filipe M.I., Branfoot A.C.: Abnormal patterns of mucous secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma; Cancer 1974, 34: 282-290
- 14) Filipe M.I., Cooke K.B.: Changes in composition of mucin adjacent to carcinoma of the colon as compared with the normal: A biochemical investigation; J. Clin. Path. 1974, 27: 315-318
- 15) Filipe M.I., Branfoot A.C.: Mucin histochemistry of the colon; In: Current Topics in Pathology, Berlin: Springer-Verlag 1976, 63: 143-178
- 16) Franzin G., Dina R., Scarpa A., Fratton A.: The Evolution of Solitary Cancer of the Rectum -An Endoscopic and Histopathological Study; Endoscopy 1982, 14: 131-134
- 17) Franzin G., Scarpa A., Dina R., Zamboni G., Fratton A.: 'Transitional' Polyps of the Colon; Endoscopy 1982, 14: 174-175
- 18) Franzin G., Grigioni W.F., Dina R., Scarpa A., Zamboni G.: Mucin secretion and morphological changes of the mucosa in non-neoplastic diseases of the colon; Histopathology 1983, 7: 707-718
- 19) Franzin G., Zamboni G., Dina R., Scarpa A., Fratton A.: Juvenile and inflammatory polyps of the colon - a histological and histochemical study; Histopathology 1983, 7: 759-
- 20) Frimberger E., Kühner W., Seib H.J., Ottenjahn R.: Kolorektale Adenome, Beziehungen zwischen histologischer Struktur, Polypengröße, Lokalisation und Altersverteilung; Dtsch. Med. Wochenschr. 1978, 103: 649-652

- 21) Grigioni W., Miglidi M., Santini D., Vanzo M., Piccaluga A., Barbara L.: Histochemistry of mucin and carcinogenic sequence: a study of some gastric and colorectal lesions; Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, New York 1983, 127-135
- 22) Haenzel W., Correa P.: Cancer of the colon and rectum and adenomatous polyps. A revue of epidemiologic findings; Cancer 1971, 28: 14-24
- 23) Heilmann K.L.: Zur Idenifizierung der Übergangsmukosa in normaler und karzinomtragender Kolon-Rektum Schleimhaut durch die high iron diamine-Alzian Blau Färbung; Verh. Dtsch. Ges. Path. 1979, 63: 523
- 24) Heilmann K.L.: Schmidbauer G., Schyma G.: Histomorphology And Histochemistry Of Small Polypoid Lesions Of The Large Bowel; XII. World Congress of Pathology, Tokio, Abstracts 1983, 221
- 25) Hill M.J., Morson B.C., Bussey H.J.R.: Aetiology of adenoma carcinoma sequence in the large bowel; Lancet I, 1978, 245-247
- 26) Isaacson P., Attwood P.R.A.: Failure to demonstrate the specificity of the morphological and histochemical changes in muosa adjacent to colonic carcinoma; J. Clin. Path. 1979, 32: 214- 218
- 27) Lane N.: Precursor tissue of ordinary large bowel cancer; Cancer Res. 1976, 31: 2669-2672
- 28) Lev R.A.: A histochemical study of glycogen and mucin in developing human fetal epithelia; Histochem. J. 1968, 1: 152-165
- 29) Lev R., Herp A.: Pathogenesis of rat colon carcinomas induced by N-methyl-N-nitrosourea; JNCI 1978, 61: 779-786
- 30) Listinski C.M., Riddell R.H.: Pattern of mucin secretion in neoplastic and nonneoplastic diseases of the colon; Human Pathology 1981, 12: 923-929
- 31) Martin E.W., Kibbey E., Di Veccio L., Anderson G., Catalano P., Minton J.P.: Carcinoembryonic Antigen; Cancer (Philad.) 1976, 37: 62

- 32) Maskens A.P.: Histogenesis and growth pattern of 1,2 dimethylhydrazine induced rat colon adenocarcinoma; Cancer Res. 1976, 36: 1585-1592
- 33) Mughal S., Filipe M.I., Ass J.R.: A comparative ultrastructural study of hyperplastic and adenomatous polyps, incidental and in association with colorectal cancer; Cancer 1981, 48: 2746-2755
- 34) Muto T., Bussey H.J., Morson B.C.: The evolution of cancer of the colon and the rectum; Cancer 1975, 36: 2251-2270
- 35) Narasiwa T., Nakano H., Hayakawa M., Sato T., Sakuma A.: Tumors of the colon and rectum induced by N-methyl-N'-nitro, N-nitroso guanidine; In: Nahara W., Takayama S., Sugimura T., Odashima S. eds. Topics In Chemical Carcinogenesis. Baltimore, University Press 1972, 145-156
- 36) O'Brien M.I., Zancheck N., Burke B., Kirkham S.E., Saravis C.A., Gottlieb L.S.: Immunocytochemical Localisation of Carcinoembryonic Antigen in Benign and Malignant Colorectal Tissues; J Clin Path. 1981, 75: 283-289
- 37) Primus F.J., Clark C.A., Goldenberg D.M.: Immunoperoxidase Localisation of Carcinoembryonic Antigen in Normal Human Intestinal Mucosa; JNCL. 1981, 67: 1031-1039
- 38) Rhatigan R.M., Saffos R.O.: Mucosal hyperplasia in colonic diverticula; Histopathology 1979, 3: 153
- 39) Saffos R.O., Rhatigan R.M.: Benign (nonpolypoid) mucosal changes adjacent to the carcinomas of the colon. A light microscopic study of 20 cases; Hum. Pathol. 1977, 8: 441-449

- 40) Shamsuddin A.K.M., Trump B.F.: Colon Epithelium I. Light Microscopic, Histochemical and Ultrastructural Features of Normal Colon Epithelium of Male Fisher 344 Rats; JNCI.1981, 66: 375-388
- 41) Shamsuddin A.K.M.: Trump B.F.: Colon Epithelium II. In Vivo Studies of Colon Carcinogenesis. Light Microscopic, Histochemical and Ultrastructural Studies of Histogenesis of Azoxymethane-Induced Colon Carcinomas in Fisher 344 Rats; JNCI. 1981, 66: 389-401
- 42) Shamsuddin A.K.M., Trump B.F.: In Vitro Studies of Colon Carcinogenesis in Fisher 344 Rats. N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-Induced Changes in Colon Epithelium in Explant Culture: JNCI. 1981, 66: 403-411
- 43) Shamsuddin A.K.M., Weiss L., Phelps P.C., Trump B.F.: Colon Epithelium IV. Human Colon Carcinogenesis. Changes in Human Colon Mucosa Adjacent to and Remote from Carcinomas of the Colon; JNCI. 1981, 66: 413-419
- 44) Sorvari T.E.: Histochemical observations on the role of ferric chloride in the high-iron diamine technique for localizing sulphated mucosubstances; Histochem. J. 1972, 4: 193-204
- 45) Spicer S.S.: Diamine Methods for Differentiating Mucosubstances Histochemically; J. Histochem. Cytochem. 1964, 13: 211-233
- 46) Stemmermann G.N., Yatani R.: Diverticulosis and Polyps of the Large Intestine; Cancer 1973, 31: 1260-1270
- 47) Taki T.: Morphology and histochemistry of large intestinal polyps; Acta Path. Jpn. 1980, 30: 355-363
- 48) Toth B., Malick L., Shimizi H.: Production of intestinal and other tumors by 1,2 dimethyldihydrazaline, dihydrochloride in mice; Am. J. Path. 1976, 84: 69-86

- 49) Wagener C., Csaszar H., Totovic V., Breuer H.: A Highly Sensitive Method for the Demonstration of CEA in Normal and Neoplastic Colonic Tissues; *Histochemistry* 1978, 58: 1-11
- 50) Ward J.M.: Morphogenesis of chemically induced neoplasmas of the colon and small intestine in rats; *Lab. Invest.* 1974, 30: 505-513
- 51) Welch J.P., Welch C.E.: Villous Adenomas of the Colorectum; *Am. J. Surg.* 1976, 131: 185- 191
- 52) Wiebecke B., Krey U., Löhrs U., Eder M.: Morphological and autoradiographical investigation on experimental carcinogenesis and polyp development in the intestinal tract of rats and mice; *Virchows Arch. (Path. Anat.)* 1973, 360: 179-193
- 53) Wiebecke B., Brandts A., Eder M.: Epithelial Proliferation and Morphogenesis of Hyperplastic, Adenomatous and Villous Polyps of the Human Colon; *Virchows Arch. (A. Path. Anat. and Histol.)* 1974, 364: 35-49
- 54) Winkler R.: Das kolorektale Karzinom, Untersuchungen zur Epidemiologie und tierexperimentellen Karzinogenese; *Habilitationsschrift, Universität Hamburg*, 1977
- 55) Woda B.A., Forde K., Lane N.: A unicryptal adenoma, the smallest colonic neoplasm yet observed in a non polyposis individual; *Am. J. Clin. Path.* 1977, 68: 631-632
- 56) Yardly J.H., Keren D.F.: Precancer Lesions in Ulcerative Colitis. A retrospective study of rectal biopsy and colectomy specimens; *Cancer* 1974, 34: 835-844



Schmidbauer Georg  
Hagrainerstraße 3b  
8300 Landshut

LEBENS LAUF:

- 17.1.1959: Als dritter Sohn des Landwirtschaftsrats  
Josef Schmidbauer und der Hausfrau Edeltraud  
Schmidbauer geb. Buchner in Straubing geboren
- 7.9.1965 Besuch der Volksschule "St. Peter und Paul",  
- 23.7.1969: Landshut
- 1.9.1969 Besuch des math.-naturwissenschaftlichen  
- 29.6.1978: "Hans-Leinberger Gymnasium", Landshut
- 29.6.1978: Abschluß der Allgemeinen Hochschulreife
- 3.7.1978 Pflichtwehrdienst beim ASZ 8 der 2.Batterie/  
- 15.10.1978: Panzerartilleriebataillon 245 in Landshut
- 15.10.1978: Auf eigenen Wunsch aus der Bundeswehr  
entlassen
- seit 1.11.1978: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-  
Maximilians Universität, München
- 11.9.1980: Ärztliche Vorprüfung
- 10.9.1981: 1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 12.9.1983: 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 5.10.1984: Schriftlicher Teil des 3.Abschnitts  
der Ärztlichen Prüfung
- 7.11.1984: Mündlicher Teil des 3.Abschnitts der  
Ärztlichen Prüfung
- 9.11.1984: Approbation

Landshut, November 1984







